T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM ASPROSİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nasim Parvin KARAMI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. Ayhan KUL

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : NASİM PARVİNKARAMİ

Anabilim Dalı : FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: 27/11/2023 Doç.Dr.Ayhan KUL

Sınav tarihi: 03/ 11/ 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Romatoid Artrit Hastalarında Serum Asprosin Düzeyi İle Hastalık Aktivite Ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Düzeyi Arasındaki İlişki

Belirlenme Tarihi : 27/11/2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

TEZ SAVUNMASI BAŞARILI.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Akın ERDAL	FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Fatih BAYGUTALP	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Ayhan KUL	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Romatoid Artrit 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etyoloji 4
2.1.4.1. Genetik Faktörler 4
2.1.4.2. Çevresel Faktörler 6
2.1.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar 7
2.1.4.4. Cinsiyet ve Hormonlar 8
2.1.5. Patogenez 8
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular 14
2.1.6.1. Eklem Bulguları 15
2.1.6.2. Eklem Dışı Tutulumlar 18
2.1.7. Laboratuvar Bulguları 26
2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri 27
2.1.8.1. Radyografi 27
2.1.8.2. Ultrasonografi(USG) 27
2.1.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) 28
2.1.8.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT) 28
2.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri 30
2.1.11. Tedavi 31
2.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedaviler 31

2.1.11.2 Farmakolojik Tedaviler 31
2.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar(NSAİİ) 32
2.1.11.2.2. Glukokortikoidler 32
2.1.11.2.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar(DMARD) 33
2.1.11.2.3.1. Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar(csDMARD) 33
2.1.11.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar(bDMARD) 34
2.1.11.2.3.3. Hedefe Yönelik DMARD'lar(tsDMARD) 36
2.1.11.3. Cerrahi Tedavi 36
2.2. Asprosin 37
2.2.1. Asprosin Nedir 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. Araştırma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu 38
3.2. Araştırmanın Protokolü 39
3.3. Veri Toplama Gereçleri 41
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 41
3.3.2. DAS-28(Disease Aktivity Score-28) Ölçeği 41
3.3.3. HAQ(Healt Assessment Questionnaire) Skoru 41
3.3.4. CDAI (Clinical Disease Activity Index) Ölçeği 41
3.3.5. SDAI (Simplified Disease Activity Index) Ölçeği 42
3.3.6. Framingham risk skoru (FRS) Ölçeği 42
3.3.7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 43
3.4. Kan Örneklerinin Alınması 43
3.5. Analitlerin Tayin Yöntemleri 44
3.6. İstatistiksel Analiz 44
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇLAR 87
KAYNAKÇA 88
EKLER 104
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU 104
EK-2. HASTA DEĞERLENDIRME FORMU 107
EK-3. DAS – 28 109

EK-4. SDAI 110
EK-5. CDAI 111
EK-6. FROMİNGHAM SKORU 112

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. RA Etyolojisinde Yer Alan Enfeksiyöz Ajanlar 7
Tablo 2. Romatoid Artrit Patogenezinde Görevli Sitokinler 12
Tablo 3. Romatoid Artrit'in Ekstraartikuler Bulguları 21
Tablo 4. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri. 28
Tablo 5. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri 29
Tablo 6. DAS-28 Hastalık Aktivite Sınıflaması 30
Tablo 7. CDAI ve SDAI Hastalık Aktivite Sınıflaması 30
Tablo 8. ACR 2021 DMARD Sınıflaması. 33
Tablo 9. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 38
Tablo 10. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 39
Tablo 11. Grupların boy, kilo ve vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması 48
Tablo 12. Grupların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması 48
Tablo 13. Hastaların DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarının değerleri gösterilmiştir. 51
Tablo 14. DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarına göre hastalık aktivitesi sınıflandırılan hastaların asprosin düzeylerinin karşılaştırılması 52
Tablo 15. Hastaların asprosin değerleri ile BMI, DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI, SDAI, Framingham risk skor, RF, Anti-CCP ve sedim değerleri arasındaki ilişki 53
Tablo 16. r:korelasyon katsayısı değerleri 53
Tablo 17. Framingham risk skoruna göre gruplandırılan hastaların serum asprosin düzeylerinin 60
Tablo 18. Hastaların asprosin değerleri ile biyokimyasal belirteçleri ve framingham skoru arasındaki ilişki 60
Tablo 19. ANA pozitifliğine göre gruplandırılan RA olgularının serum asprosin ile DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarının karşılaştırılması 61
Tablo 20. Hastaların framingham skor değerleri ile lipid paneli, HbA1c ve açlık kan şeker düzeyleri arasındaki ilişki 65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal eklem ile romatoid artirtli eklemin karşılaştırılması 10
Şekil 2. Romatoid artrit gelişiminde etkili immünolojik mekanizmalar 13
Şekil 3. Romatoid artrit patogenezi 14
Şekil 4. RA'da El Eklem Deformitelerinin Radyografik Görüntüsü 16
Şekil 5. RA'da Diz Ekleminin Tutulumunu Gösteren Radyografi 17
Şekil 6. Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan muhtemel mekanizmalar 24
Şekil 7. RA tedavisinde 2019 EULAR önerileri 32
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum asprosin düzeylerinin box-plot grafiği ile gösterimi 49
Şekil 9. BMI'ya göre sınıflandırılan hasta ve kontrollerin serum asprosin düzeylerinin box-plot 50
Şekil 10 . Asprosin düzeyleri ile BMI arasındaki korelasyon 54
Şekil 11 . Asprosin düzeyleri ile DAS28 CRP arasındaki korelasyon 55
Şekil 12 . Asprosin düzeyleri ile DAS28 ESR arasındaki korelasyon 56
Şekil 13 . Asprosin düzeyleri ile CDAI arasındaki korelasyon 57
Şekil 14 . Asprosin düzeyleri ile SDAI arasındaki korelasyon 58
Şekil 15 . Asprosin düzeyleri ile Framingham risk skor değerleri arasındaki korelasyon 59
Şekil 16 . Asprosin düzeyleri ile total kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon 61
Şekil 17 . Asprosin düzeyleri ile HDL kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon 62
Şekil 18 . Asprosin düzeyleri ile Açlık kan şekeri (mg/dl) arasındaki korelasyon 63
Şekil 19 . Asprosin düzeyleri ile HbA1c(%) arasındaki korelasyon 64
Şekil 20 . Framingham skor değerleri ile total kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon 65
Şekil 21 . Framingham skor değerleri ile HDL kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon 66
Şekil 22 . Framingham skor değerleri ile Açlık kan şekeri (mg/dl) arasındaki korelasyon 67
Şekil 23 . Framingham skor değerleri ile HbA1c(%) arasındaki korelasyon 68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR : American College of Rheumatology

ACS : Acute Coronary Syndrome = Akut Koroner Sendrom

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

AKA : Anti-Keratinize Epitel Antikorlari

ALT : Alanin Transaminaz

ANA : Antinükleer Antikor

ANCA : Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-CCP : Anti–Siklik Sitrülinize Peptit

Anti-GPI : Anti-Glucose 6 Phosphate İsomerase

APF : Antiperinükleer Antikor

AST : Aspartat Transaminaz

AUC : eğri altında kalan alan

AY : Aort Yetmezliği : Konjestif Kalp Yetmezliği

BDMARD : Biyolojik DMARD

BKI : Beden Kitle İndeksi

boDMARD : Biyolojik orijinatör DMARD

bsDMARD : Biyosimilar DMARD

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CAD : Coronary Artery Disease = Koroner Arter Hastalığı

CCP : Cyclic citrullinated peptide

CDAI : Clinical Disease Activity Indexes

COX- 2 : Siklooksijenaz-2

COX : Siklooksijenaz enzimi

CRP : C-reaktif protein

csDMARD : Konvansiyonel sentetik DMARD

DAS-28 : Validation of the 28 Joint Disease Activity Score

DCM : Dilated Cardiomyopathy = Dilate Kardiyomiyopati

DIF : Distal Interfalangeal Eklem

DMARD : Disease-modifying antirheumatic drugs (Hastalık modifiye edici anti- romatizmal ilaçlar)

ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı

EULAR : European League Against Rheumatism

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GİS : Gastrointestinal

GK : Glukokortikoidler

HAQ : Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi

HCQ : Hidroksiklorokin

HES : Hassas eklem sayısı

HGD : Hastanın Global Durumu

HLA : Human lökosit antijen

HRCT : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

IFN IL : İnterferon

IgM, IgA, IgG : İmmünoglobulin M, İmmünoglobulin A, İmmünoglobulin G

IL : İnterlökin

JAK : Janus Kinaz

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KTS : Karpal Tünel Sendromları

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LEF : Leflunamid

MBDH : Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalıkları

MCSF : Makrofaj- Koloni Stimule Edici Faktör

MKF : Metakarpofalangeal Eklem

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MRG : Magnetik resonans görüntüleme

MTF : Metatarsofalangeal Eklem

MTX : Metotreksat

MTX : Metotrexate

NK : Naturel Killer

NSAİİ : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

NYHA : New York Heart Association

ODF : Osteoklast Farklılaşma Faktörü

PAD : Peripheral Artery Disease = Periferik Arter Hastalığı
PAN : Poliarteritis Nodoza
PİF : Proksimal Interfalangeal Eklem
PMNL : Polimorfonükleer Lökositler
RA : Romatoid artrit
RANA : Romatoid Artrit-Asosiye Nükleer Antijene Karşı Oluşan Antikorlar
RANKL : Reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand
RANKL : Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör B Ligand
RAP : RA Presipitini
Rf : Romatoid Faktör
SDAI : Simple Disease Activity Indexes
sDMARD : Sentetik DMARD
SLZ : Sulfasalazin
SSS : Santral sinir sistemi
TGF : Transforming Growth Factor
Th1 : T helper 1
Th2 : T helper 2
TNF : Tümör nekrozis faktör
Treg : T regülatör
tsDMARD : 'Targeted' Sentetik DMARD
TTS : Tarsal Tünel Sendromu
USG : Ultrasonografi
VAS : Görsel Analog Skala
VCAM-1 : Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Akın ERDAL, Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Doç. Dr. Ayhan KUL, Prof. Dr. Hülya UZKESER, Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP, Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen hep yanımda olan sorumlu tez hocam , Doç. Dr. Ayhan KUL, 'e;

Tezimin laboratuar aşamalarındaki tüm işlemlerinde ve istatistik sürecinde akademik deneyimleriyle destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELIK'e ve Tıbbi Biyokimya laboratuarında çalışan Dr. Murat DAŞHAN dahil tum ekibe;

Rotasyonlarımda eğitimime katkısı olan diğer bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, minnetle anacağım kıdemlilerim ve birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve personele;

Son olarak; Her zaman beni düşünen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve varlığından güç aldığım, başta sevgili babam ve annem olmak üzere tüm aileme teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Nasim Parvin KARAMI

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Serum Asprosin Düzeyi İle Hastalık Aktivitesi ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Düzeyi Arasındaki İlişki

Amaç: Romatoid Artrit (RA) hastalarında serum asprosin düzeyi ile hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık risk artışıyla RA aktivasyonu arasında potansiyel bir biyobelirteç olarak asprosinin rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 45-65 yaş aralığında olan, diyabetus melitus tanısı olmayan 30 RA hastası (Grup 1), diyabetik olan 30 RA hastası (Grup 2) ve 30 sağlıklı birey (Grup 3) olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların serum asprosin düzeyleri Tıbbi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü. RA hastalarının rutin klinik takiplerinde elde edilen hemogram, biyokimya, akut faz reaktantları, RF, ANA ve anti-CCP gibi laboratuvar verileri kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), anket ve fizik muayene bulgularıyla hesaplandı. Hastalık aktivitesi; DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI ve SDAI skorlarıyla değerlendirildi. Serum Asprosin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık risk artışıyla RA aktivasyonu arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, RA hastalarının serum asprosin düzeyleri ile hastalık aktivite indeksleri olan DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI ve SDAI arasında pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ve zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde, kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen Framingham risk skoru RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen, serum asprosin düzeyleri ile FRS arasında da aynı şekilde; pozitif yönde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir ilişki gözlemlenmiştir.

Sonuç: RA hastalarında serum asprosin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler hastalık riski arasında zayıf fakat anlamlı olmayan pozitif bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, asprosinin RA patogenezinde ve ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinde potansiyel bir biyobelirteç olma olasılığını desteklemekle birlikte, bu ilişkinin netleştirilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit,İnflamasyon, kardiovasküler hastalık, Asprosin

ABSTRACT

The Relationship Between Serum Asprosin Levels, Disease Activity, and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between serum asprosin levels, disease activity, and cardiovascular disease (CVD) risk in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Additionally, it sought to investigate the potential role of asprosin a hormone secreted from white adipose tissue as a biomarker for increased CVD risk and RA disease activity.

Methods: A total of 90 participants were included in the study, consisting of 30 rheumatoid arthritis (RA) patients without diabetes mellitus (Group 1), 30 RA patients with diabetes (Group 2), and 30 healthy individuals (Group 3), all aged between 45 and 65 years. Serum asprosin levels of all participants were measured in the Medical Biochemistry Laboratory. Laboratory data including complete blood count, biochemical parameters, acute phase reactants, RF, ANA, and anti-CCP, obtained from the routine clinical follow-up of RA patients, were recorded. Body mass index (BMI) was calculated using questionnaire data and physical examination findings. Disease activity was assessed using DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, and SDAI scores. The correlation between serum asprosin levels and RA disease activity, along with the increased risk of cardiovascular disease, was evaluated.

Findings: In our study, a positive but weak and statistically non-significant correlation was found between serum asprosin levels and disease activity indices, including DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, and SDAI in RA patients. Similarly, although the Framingham Risk Score (FRS), which estimates cardiovascular disease risk, was higher in RA patients compared to the control group, a weak positive but statistically non-significant association was also observed between serum asprosin levels and FRS.

Conclusion: These findings suggest that there may be a weak and statistically non-significant positive relationship between serum asprosin levels and both disease activity and cardiovascular disease risk in RA patients. While this may support the potential role of asprosin as a biomarker in RA pathogenesis and associated cardiovascular risk factors, larger-scale and long-term studies are needed to clarify this relationship.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Inflammation, Cardiovascular Disease, Asprosin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi net olarak bilinmeyen ilerleyici eklem hasarı ve fonksiyonel yetersizliğe yol açabilen, sistemik inflamasiyon ve komplikasyonlar ve erken ölümle ilişkili kronik sinovit ile karakterize, inflamatuar, sistemik, otoimmün sistemik otoimmün bir hastalıktır.(1).

Bir immün sistem hastalığı olan romatoid artritte gerek hastalığın kendisi, gerekse tedavide kullanılan ajanların yan etkisine bağlı olarak hemen hemen her organda hasar oluşabilmektedir. Romatoid artrit (RA) da , akciğer,pereferal ve santral sinir sistemi , göz , cilt, kalp ve vasküler yapılar gibi diğer ektsraartiküler dokular da sıklıkla görunüyör.(2) .Genel olarak, RA geliştirme kadınlda erkeklerden 2-3 kat daha fazladır.(3).

Romatoid artritte(RA)hastaları normal popülasyona göre artmış KVH riskine sahiptir. Perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, iletim defektleri, koroner arterit, granülamatöz aortit veya kapak hastalığı oluşturabildiği başlıca kardiyak bulgulardır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sürekli yüksek sistemik inflamasyon ve güçlü pro-enflamatuar sitokinler olan TNF α, crp ve IL-6’ yüksekliği durumu ve medikal tedaviler RA hastalarında KVH gelişimine katkıda bulunmaktadır(4, 5).

Asprosin, yakın zamanda tanımlanan glukojenik bir adipokindir ve Fibrillin 1 (FBN1) geninin 65. ve 66. eksonları tarafından kodlanmaktadır. Açlık durumunda beyaz yağ dokusu tarafından üretilip kana salınır. Merkezi sinir sistemi (CNS), periferik organlar ve dokular üzerinde çok yönlü etkileri bulunmaktadır. İştah kontrolü, glukoz düzenlenmesi, insülin direnci, hücre ölümü ve inflamasiyon gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar. Bu derlemede, diyabet, obezite, polikistik over sendromu (PCOS) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVD)gibi çeşitli metabolik bozukluklarda asprosinin ortaya konan işlevleri değerlendirilecek olup, bu bulguların ileride tanı ve tedavi alanında potansiyel katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.(6).

Bu araştırmanın amacı, romatoid artrit (RA) hastalarında serum asprosin düzeylerini ölçmek ve Framingham risk skoru aracılığıyla artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini belirlemek suretiyle, asprosin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski ve RA hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit, esas olarak sinovyum dokusunu hedef alan; zamanla kıkırdak ve kemik destrüksiyonuna neden olarak yapısal eklem deformitelerine yol açan, sistemik tutulum potansiyeli taşıyan, kronik, inflamatuvar özellikte ve otoimmün kökenli bir hastalıktır. Eklem dışı organ sistemlerini de etkileyebilmesi nedeniyle anlamlı düzeyde morbidite ile ilişkilidir.(7)

2.1.2. Tarihçe

Romatoid artritin en eski tanımı Hipokrat'a (MÖ 460-370) aittir; gençlerde agresif seyreden, ateşli, çok eklemli ve ölümcül olmayan bir hastalık olarak tanımlamıştır. "Romatoid artrit" terimi ise ilk kez 1859'da Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmıştır.(8). 1940 yılında Waaler tarafından RA'lı hastaların serumlarında Romatoid Faktör varlığını tanımlanmıştır.(9). 1987'de Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), romatoid faktörü (RF) romatoid artrit tanı kriterlerine dahil etmiştir.(10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Romatoid artrit genel popülasyonda %0,5-1 arasında görülür ve kuzeyden güneye, kentselden kırsala doğru azalma eğilimi gösterir.(11). 2010'daki küresel çalışmada prevalans %0,24 olarak bildirilmiş, ancak coğrafya ve etnik kökene göre değişmektedir; ABD ve Kuzey Avrupa'da %0,5-1, Pima yerlilerinde %5,3, Chippewa Amerikalılarında %6,8, Fransa'da %0,31 olarak raporlanmıştır.(12). 2021'de yayımlanan meta-analiz ise küresel prevalansı %0,46 olarak vermektedir.(13). Son yapılan çalışmalarda Türkiye'deki RA prevalansı %0,36 olarak bildirilmiştir.(14, 15).

Romatoid artrit her yaşta görülebilmekle beraber, kadınlarda genellikle geç doğurganlık döneminde, erkeklerde ise 50–80 yaşlarında ortaya çıkar.(16). Kadınlarda yaşam boyu RA riski %3,6, erkeklerde %1,72'dir.(17). Ailede RA öyküsü, riski 3-5 kat artırır; özellikle tek yumurta ikizlerinde yüksek eş hastalanma oranı genetik faktörlerin önemini gösterir.(18).

2.1.4. Etyoloji

Romatoid artritin etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, hormonal değişiklikler ve enfeksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir(19). Genetik olarak duyarlı bireylerde, çevresel tetikleyicilere karşı gelişen anormal immün yanıt sonucu RA ortaya çıkar. Kadın cinsiyeti, aile öyküsü, sigara, enfeksiyonlar, hormonal faktörler, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve genetik yatkınlık başlıca risk faktörleri arasındadır.(20).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Romatoid artritin gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğu, aile temelli araştırmalarla ortaya konmuştur. Aile bireylerinde RA öyküsünün bulunması, hastalık için önemli bir risk unsuru olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, RA tanısı almış bireylerin yaklaşık %7 ila %22'sinde ailevi öyküye rastlanmıştır.(21). Farklı araştırmalarda, romatoid artrit hastalarının birinci derece yakınlarında hastalığın görülme olasılığının normal popülasyona kıyasla 3 ila 5 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır.(21-23). Romatoid artrit hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada, monozigot (tek yumurta) ikizlerde hastalığın ortaya çıkma sıklığı %30 ila %50 arasında değişirken, dizigot (çift yumurta) ikizlerde bu oranın %2 ile %5 arasında olduğu bildirilmiştir.(24). Monozigot ikizlerde romatoid artrit görülme benzerliği dikkate alındığında, genetik etmenlerin hastalığın ortaya çıkışında önemli bir paya sahip olduğu anlaşılmakla birlikte, yalnızca genetikle açıklanamayan çevresel ve diğer faktörlerin de etiyopatogenezde rol oynadığı görülmektedir. Bununla birlikte, genetik yatkınlığın RA gelişimindeki etkisinin yaklaşık %50 oranında olduğu düşünülmektedir.(25).

Genetik risk faktörler arasında, en belirgin olanının sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) içinde yer alan insan lökosit antijeni (HLA)-DR4 ve ilişkili alleller olduğu bildirilmektedir.(26). Romatoid artrit ile HLA genotipleri arasındaki bağlantı ilk kez 1978 yılında ortaya konmuştur.(27). İnsan lökosit antijenleri (HLA), 6. kromozom üzerinde konumlanmış genler tarafından kodlanmaktadır. HLA sınıf II bölgesinde yer alan DR lokusunun, birbirinden farklı 10 alt grubu tanımlanmıştır. Romatoid artrit ile en güçlü genetik ilişki ise, HLA-DR4 allelinin alt gruplarından biri olan HLA-DRB1 (HLA-Class II Antigen D Related Beta Chain 1) ve onun spesifik alt tipleri — DRB1*0401, *0404, *0405 ve *0408 — ile saptanmıştır.(26). HLA-DR molekülünün β-zincirinde yer alan üçüncü değişken bölgedeki 70. ila 74. pozisyonlar arasında bulunan aminoasit diziliminin glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin şeklinde olması, literatürde "ortak epitop" (shared epitope) olarak tanımlanmaktadır. Ortak epitop hipotezine göre, bu korunmuş diziyi taşıyan belirli HLA-DRB1 allellerinin varlığı, otoantijenlerin antijen sunan hücreler tarafından T lenfositlerine hatalı biçimde sunulmasına yol açarak, otoimmün bir immün yanıtın başlamasını tetiklemektedir.(28, 29). Bireyde Ortak Epitop (OE) varlığının tespit edilmesi, yalnızca romatoid artrit gelişme riskini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın daha şiddetli seyretmesiyle de ilişkilendirilmiştir.(30). Özellikle HLA-DR alleli başta olmak üzere, HLA genlerinin RA'daki genetik yatkınlığın yaklaşık %30–40'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak bu genetik ilişki her etnik grupta aynı düzeyde gözlemlenmemektedir. HLA-DR4 pozitifliği toplumun %20–30'unu oluşturmasına rağmen, bu bireylerin büyük bir kısmında RA gelişmemektedir. Bu durum, genetik yatkınlığın tek başına hastalık gelişimi için yeterli olmadığını, çevresel ya da epigenetik başka faktörlerin de sürece dâhil olduğunu göstermektedir.(32). 20. yüzyılın sonlarına ait araştırmalar HLA allellerinin genetik katkısının daha yüksek olduğunu öne sürerken, son dönem verileri bu katkının yaklaşık %11'e gerilediğini ortaya koymuştur. Bu düşüşün, HLA-DRB1 lokusunda yer alan ortak epitopların yalnızca hastalık ile ilişkili allelleri değil, aynı zamanda koruyucu özellik taşıyan varyantları da içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.(29). Ortak epitopun motiflerinden QQRAA, QKRAA ve KKRRAA'nın varlığı seropozitif RA riskini seronegatif formlara kıyasla daha fazla artırırken, DRB1 lokusunda DERAA motifini taşıyan allellerin koruyucu bir etki sağladığı belirlenmiştir.(28). Majör histouyumluluk

kompleksi (MHC) genleri dışında kalan 30'dan fazla genetik lokusun, romatoid artrit gelişim riskinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (31).HLA dışı gen bölgelerine yönelik yapılan çalışmalarda; özellikle protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22), Fc receptor-like protein 3 (FCRL3), peptidil arginine deiminase 4 (PADI4) ve cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) genlerindeki polimorfizmler, özellikle Asya kökenli bireylerde RA'ya genetik yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. (26). Romatoid artritte genetik risk faktörü olarak en güçlü şekilde tanımlanmış genler arasında HLA-ortak epitop (OE) ve PTPN22 öne çıkmaktadır.(32). PTPN22 geninde, 1858. pozisyonda yer alan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Bu genetik varyant, T lenfositlerinin normalden sapmış bir şekilde aktive olmasına yol açarak bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde bozulmaya neden olmaktadır.(33). Romatoid artritle sınırlı kalmayıp, diabetes mellitus, vitiligo ve Graves hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların etiyolojisinde de rol oynaması, bu hastalıkların ortak bir tek nükleotid polimorfizmi zemininde gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, bir bireyde mevcut olan otoimmün bir hastalığın, diğer otoimmün hastalıkların görülme olasılığını artırmasının genetik bir temele dayanabileceğini ortaya koymaktadır.(28).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

RA için bilinen en kuvvetli çevresel risk faktörü sigaradır.(34). Sigara, sitrülinasyona uğramış proteinlerin artışını indükler ve anti-CCP antikor oluşumunda artışa neden olur.(35). Sigara dumanında bulunan kimyasal maddeler antiinflamatuvar sitokinleri azaltıp proinflamatuar yani inflamasyonu tetikleyen sitokinleri arttırdığı ısbatlanmıştır. RA riskinin, 10 paket-yılı aşan sigara içimi ile önemli ölçüde arttığı, sigarayı bıraktıktan 20 yıl sonra bile RA riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu çalışmalarca gösterilmiştir.(36).

Sigaranın yanı sıra, silika partikülleri ve tekstil tozu gibi solunum yollarını irite eden çeşitli çevresel ajanların da romatoid artrit gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu maddelerin inhalasyonu, hava yolu inflamasyonunu tetikleyerek otoimmün yanıtın oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir.(37, 38).

Yüksek miktarda doymuş ve trans yağ alımı, kırmızı et, fazla işlenmiş şeker ve karbonhidrat tüketimi, omega-3 yağ asidinden fakir diyetle beslenme, RA riskini arttırdığı gösterilmiştir.(39). Omega-3 yağ asitleriyle zengin beslenmenin ise RA için koruyucu olduğu belirtilmiştir.(40). Romatoid artritin etiyolojisinde doğrudan hastalığı önleyen ya da ortaya çıkmasına neden olan spesifik bir besin veya diyet türü bilimsel olarak kesin biçimde ortaya konulamamıştır.(35-41).

Obezite, artmış VKİ ve geniş bel çevresi, RA gelişiminde risk faktörleridir. Son çalışmalar, VKİ normale inse bile geniş bel çevresinin RA riskini bağımsız olarak artırmaya devam ettiğini göstermiştir. (42).

2.1.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar

Genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı viral enfeksiyonların romatoid artrit (RA) gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir.(36). Çeşitli çalışmalarda, Epstein-Barr Virüsü (EBV), HLA-DR4 ile yapısal benzerliği nedeniyle inflamasyon sureci başlatabileceği öne sürülmektedir.(35). Parvovirüs B19, hepatit B-C, rubella, Chikungunya, CMV ve HTLV-1 gibi virüslerin RA patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmüştür.(43, 44). RA ile periodontal enfeksiyon arasında bir bağlantı tanımlanmıştır.(45). Özellikle Porphyromonas gingivalis bakterisi arasında ilişki saptanmıştır; bu bakteri, peptidil arginin deiminaz enzimi ile anti-CCP oluşumuna katkı sağlar.(46). Proteus mirabilis'in HLA-DR ile moleküler benzerliği hastalık gelişiminde etkili olabilir.(47). Bunun yanı sıra, Mycoplasma pneumoniae ve Escherichia coli gibi mikroorganizmaların da RA hastalarında daha sık izole edildiği bildirilmektedir.(48).

Tablo 1. RA Etyolojisinde Yer Alan Enfeksiyöz Ajanlar

Bakteriler	virüsler
E.coli	Epstein-Barr Virus
Mycobacterium Tuberculosis	Parvovirus B19
Proteus Mirabilis	Chikungunya virüsü
Bifidobacteria	Sitomegalovirüs
Bacteriodes Fragilis	HTLV-1
Porphyromonas	Rubella
Prevotella	HBV
Clostridium Coccoides	HCV
Porphyromonas gingivalis	

2.1.4.4. Cinsiyet ve Hormonlar

Premenopozal kadınlarda romatoid artrit insidansının daha yüksek olması, postmenopozal dönemde cinsiyetler arasındaki insidans farkının azalması ve gebelikte hastalık aktivitesinde remisyon gözlemlenmesi, hormonal mekanizmaların hastalık gelişimi ve seyrinde rol oynadığını göstermektedir.(49). Seks hormonları immün yanıtı etkiler; östrojen ve prolaktin proinflamatuar etki gösterirken, progesteron ve androjenler ise immünsüpresif etki sağlar.(49, 50). Romatoid artrit, gebelik süresince genellikle remisyona girme eğilimindedir. Gebeliğin, hastalık aktivitesinde belirgin bir azalmaya neden olduğu ve bu dönemde RA insidansının yaklaşık %70 oranında gerilediği rapor edilmiştir.(50). Gebelikte remisyona giren RA olgularında, doğum sonrası hastalık sıklıkla alevlenir; bu durumun, laktasyonda artan prolaktinle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(49). Oral kontraseptiflerin RA üzerindeki etkileri ise çelişkilidir; bazı çalışmalar koruyucu etkiden, bazıları ise hastalık aktivitesinde artıştan söz etmektedir.(51, 52).

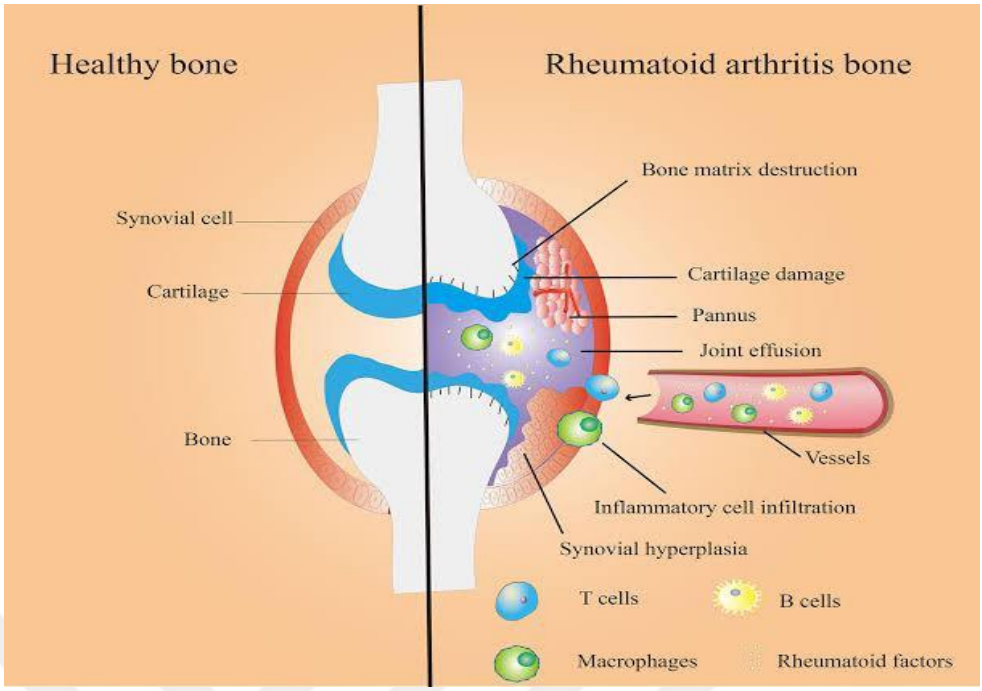
2.1.5. Patogenez

Romatoid artrit patogenezine ilişkin en yaygın kabul gören hipotez,hastalığın genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, proinflamatuar nitelikteki bir immün yanıtın spesifik doku antijenlerine karşı yönelmesiyle başladığı yönündedir. RA, otoantijenlere karşı gelişen uygunsuz bağışıklık tepkilerinin, immün toleranstaki bozulma sonucunda ortaya çıkmasıyla karakterize edilen bir otoimmün hastalıktır.(7). Romatoid artritte, hastalığa özgü otoantijenlerin tamamen ortadan kaldırılamaması, sürekli bir immün hücre aktivasyonuna neden olur. Hastalık patogenezinde hem hücresel hem de humoral immün yanıt önemli rol oynamaktadır. İnflamatuar süreç; farklı dendritik hücre alt tipleri, T lenfositleri, B lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller, sinoviyal fibroblastlar ve osteoklastlar arasındaki karmaşık hücresel etkileşimler aracılığıyla başlatılır ve sürdürülür.(53) .

Romatoid artritin patofizyolojisinde sinovyal inflamasyon merkezi bir rol oynamaktadır. Histopatolojik olarak, belirgin anjiyogenez, hücresel hiperplazi, inflamatuar lökosit infiltrasyonu, hücre yüzeyi adezyon moleküllerinde artış,

proteinazlar ve bunların inhibitörleri ile çeşitli sitokinlerin ekspresyon düzeylerinde meydana gelen değişiklikler karakteristik bulgular olarak tanımlanmaktadır.

Romatoid artritte gözlenen sinovyal değişiklikler, hastalığın evresine bağlı olarak dinamik bir seyir izlemektedir. Erken dönemlerde sinovyumda belirgin doku ödemi ve fibrin birikimi gözlenir; bu durum klinik olarak eklem ağrısı ve şişlik şeklinde kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe, makrofaj benzeri tip A ve fibroblast benzeri tip B sinoviyositlerin proliferasyonu ile karakterize hiperplazik bir sinovyal membran yapısı gelişir.(54) Romatoid artritin erken döneminde, mikrovasküler yapılar zarar görürken, sinoviyal hücre sayısında artış ve mononükleer hücrelerin perivasküler bölgelerde infiltrasyonu dikkati çeker. Bu infiltrasyonda başlıca $CD4^+$ T lenfositler olmak üzere, T ve B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri yer alır. Artan hücresel infiltrasyon, anjiyogenez sürecini tetikler ve bu süreçte 'yüksek endotelli venüller' (HEV) oluşarak immün hücrelerin sinovyuma geçişini kolaylaştırır. Aynı zamanda, yetersiz apoptozis ve artan damar oluşumu, sinoviyal hiperplaziyi daha da şiddetlendirir. Bu hiperplastik sinovyal doku, eklem boşluğuna doğru invazyon göstererek zamanla doku iskemisine yol açar ve pannus adı verilen lokal, invaziv, katabolik bir yapı gelişir. Pannus dokusu; lenfositler, mezenkimal hücrelerden farklılaşmış hücreler, mast hücreleri, histiyositler, makrofajlar ve fibroblastlardan oluşan hiperplastik bir granülasyon dokusudur. Bu hücreler tarafından salgılanan proinflamatuar sitokinler, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve osteoklast aktivatörleri aracılığıyla eklem kıkırdağı ile subkondral kemikte yıkıma neden olurlar.(55, 56) . Zamanla pannusun komşu eklem yapıları olan kıkırdak, subkondral kemik ve tendon kılıflarına invazyonu sonucunda kalıcı fibrozis ve ankiloz gelişebilir.(57)



Şekil 1. Normal eklem ile romatoid artirtli eklemin karşılaştırılması(58)

RA'da sinovyumdaki hücrelerin %50 veya daha fazlası **T hücreleri**nden oluşur, ve bu hücrelerinde çoğunluğu CD4+T lenfositlerdir. İnflamatuar sürecin başlatılmasında temel rol, bu $CD4^+$ T hücrelerinin aktivasyonuna aittir. Aktivasyon sonrasında bu hücreler, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) alt tiplerine farklılaşırlar. Th1 hücrelerinden salınan IL-2, interferon-γ (IFN-γ) ve tümör nekroz faktör-β (TNF-β) gibi sitokinler, diğer immün hücrelerin güçlü biçimde aktive olmasına neden olur; bu durum özellikle makrofajlar ve B lenfositler üzerinde belirgin bir uyarıcı etki yaratır.(27).

Th17 hücreleri de romatoid artritte sinoviyal dokuda yoğun olarak bulunur ve hastalık patogenezinde önemli bir rol üstlenir. Bu hücreler, başta IL-17, IL-21 ve TNF-α olmak üzere çeşitli proinflamatuar sitokinleri yüksek düzeyde salgılayarak sinovit gelişimini ve sürdürülmesini desteklerler.(59) .

Proinflamatuar T hücrelerin, makrofajlar ve fibroblast benzeri sinoviyositler üzerindeki uyarıcı etkisi sonucunda TNF-α, IL-1, IL-6, IL-15 ve IL-23 gibi çeşitli proinflamatuar sitokinlerin salınımı tetikler. Özellikle TNF-α ve IL-1'in aşırı üretimi; kemotaksisin artmasına, damar geçirgenliği(permeabilitesini) " nin yükselmesine,

anjiyogenez sürecinin hızlanmasına ve matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunun artmasına neden olarak eklem dokusunda hasarı ilerletir.(27) .

B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşerek RA patogenezinde kilit roller oynar. Bu plazma hücreleri, başta IgG Fc segmentine karşı otoantikor olan Romatoid Faktör (RF) ve sitrülin bağlamlı proteinlere özgü Anti-Sitrüline Protein Antikoru (ACPA) gibi immünglobulinleri üretir.(44) . Ürettikleri immünglobulinler, otoantijen sunumunu artırır, T hücrelerini aktive eder ve IL-6 ile TNF-α salınımına katkı sağlar. Antikor-antijen kompleksleri, kompleman sistemini aktive ederek C3a ve C5a aracılığıyla inflamatuar hücrelerin bölgeye göçünü uyarır ve inflamasyonu derinleştirir.(27)

Toll-like Reseptörler (TLR), Toll-like reseptörler (TLR'ler), mikrobiyal ürünleri (PAMP'lar) tanıyarak doğal immün yanıtı başlatan önemli moleküllerdir.**(60).** TLR 'ler , NF-kB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi hücre sinyal mediatörlerini aktive ederler.Bu yöldan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin üretilmesini tetikler ve böylece romatoid artrit patogenezi sürecine önemli katkı sağlar. (61). Romatoid artrit hastalarının sinovyum dokusunda TLR2, TLR3 ve TLR4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.(62). Bu reseptörleri asıl olarak sinovyal fibroblastlar eksprese etmektedir. sinoviyal fibroblast aracılı hücre aktivasyonu sonucunda TLR ler active olur.Ve buda sinoviyal fibroblastın apoptozunu uyarır. Sinoviyal fibroblastın şiddetli apoptozunun bir sonucu olarak sinoviyal hiperplazi hızlanır.(63) .

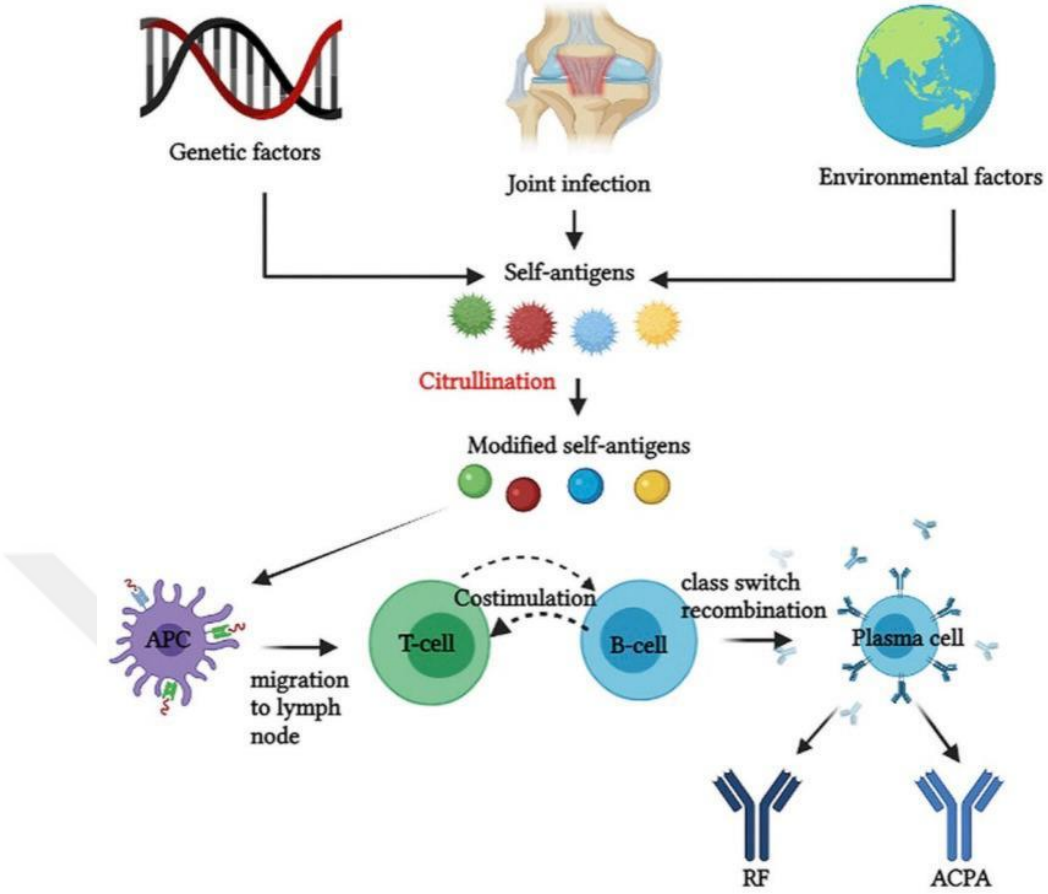
Sinoviyal Makrofajlar, özellikle sinoviyal membran ve kıkırdak–pannus bileşkesinde yoğun bulunur ve inflamasyonu başlatmaktan çok şiddetlendirdikleri düşünülmektedir.(64). Sinovyal makrofajlar, HLA–Sınıf II moleküllerinin aşırı eksprese edilmesini tetikler. Bu durum, proinflamatuar sitokinlerin yanı sıra regülatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, kemokin ve kemoaktiflerin yoğun salgılanmasına yol açar.(65) . TNF-α Makrofaj kaynaklı proinflamatuvar sitokinler içerisinde en iyi bilinen .(66) . Son çalışmalar, TNF-α'nın osteositlerden RANKL salgısını artırarak osteoklastogenezi doğrudan desteklediğini göstermiştir.(67) . RANKL, RANK aracılığıyla osteoklastları aktive eder ve kemik yıkımını tetikler.

Romatoid artritte TNF-α dışında sinovyal fibroblastlar, T ve B hücreleri ile makrofajlar da RANKL ekspresyonunu artırır. (53) . Romatoid artritte, TNF-α'dan sonra en önemli proinflamatuar mediatörlerden biri interlökin-1 (IL-1) olarak tanımlanmaktadır. Başta $CD14^{+}$ makrofajlar olmak üzere çeşitli sinovyal hücreler tarafından salınan IL-1, matriks metalloproteinaz (MMP) ve kollajenaz üretimini tetikleyerek kemik ve kıkırdak rezorpsiyonunu şiddetlendirir. (68, 69) . Romatoid artrit hastalığının yıkıcı etkilerinden daha çok sorumlu olan proinflamatuar mediatörlerden biri interlökin-1 (IL-1) dir .(65, 70) . IL-6 ve TGF-β gibi sitokinler de sinoviyal makrofaj kaynaklıdır. IL-6, Tip B sinoviositlerce üretilirken, TGF-β kollajen ve fibronektin sentezini artırıp kollajenaz aktivitesini baskılayarak pannus oluşumunda rol oynar.(71) .

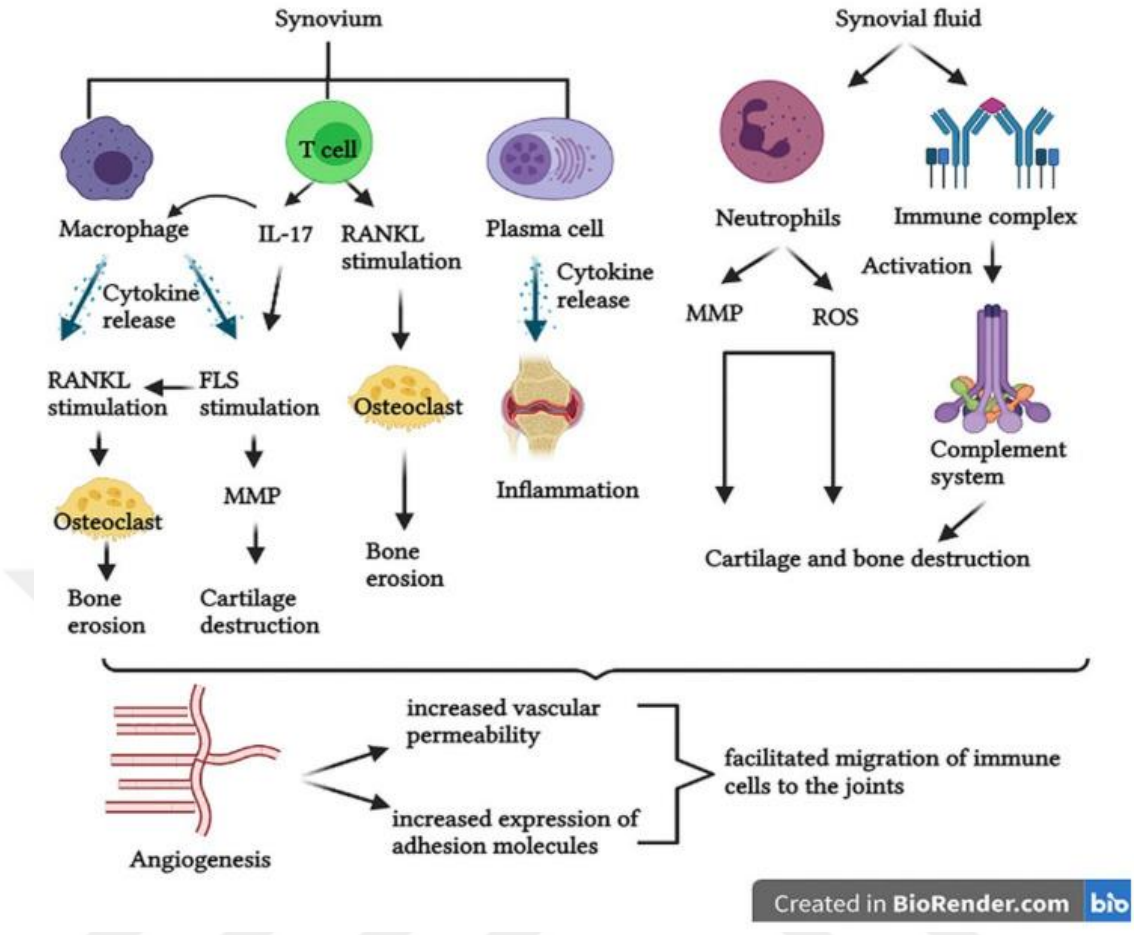
Sinoviyal fibroblastlar da RA patogenezinde aktif rol oynar. Bu hücreler, MMP-1, MMP-8, MMP-13 gibi kollajenazlar ile kathepsin K, L ve S gibi enzimler üreterek ekstrasellüler matriksi parçalar. Bu enzimlerin etkisiyle kıkırdak ve subkondral kemik yıkımı tetiklenir, bu da hastalığın temel patolojik süreçlerinden birini oluşturur.(24). Ayrıca T ve B lenfositlerin apoptozisini engellemekten görevli ajanlardır. (72) .

Tablo 2. Romatoid Artrit Patogenezinde Görevli Sitokinler

T hücre kaynaklı sitokinler	IL-2,4,6,10,17,21, INF- γ
Makrofaj tip A sinovisit kaynaklı sitokinler	IL-1,6,8, TNF-α, GM-CSF, TGF-β
Fibroblast tip B sinovisit kaynaklı sitokinler	IL-6, GM-CSF, TGF-β
İnflamasyonu arttıran sitokinler	IL-1,2,6,8,12,17,18,TNF-α,G-CSF, GM CSF
İnflamasyonu azaltan sitokinler	IL-4,10,11,13, TGF-β, çözünür IL-2



Şekil 2. Romatoid artrit gelişiminde etkili immünolojik mekanizmalar.(73)



Şekil 3. Romatoid artrit patogenezi .(73) .

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Romatoid Artrit (RA), klinik ve prognoz açısından heterojen seyirli bir hastalıktır. Genellikle eklem tutulumları ön plandadır ve yumuşak doku şişliği, hassasiyet ile hareket kısıtlılığı en belirgin bulgular arasındadır. Hastalık akut, subakut ya da sıklıkla görülen sinsi başlangıçlı bir klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Sinsi form, özellikle el bilekleri, el eklemleri, ayak bilekleri ve ayaklar gibi küçük eklemleri etkileyerek %55-70 oranında görülür. Eklem bulgularına ek olarak halsizlik, iştahsızlık, subfebril ateş ve yaygın kas güçsüzlüğü gibi sistemik belirtiler de tabloya eşlik edebilir; Başlangıçta asimetrik olan eklem tutulumu, zamanla simetrik hale gelir.Eklem dışı bulgular ve asymetrik eklem tutulum paterni başlangıçta tanıyı zorlaştıra bilmektedir.(74) . Romatoid Artritli olguların yaklaşık %10–25'inde akut başlangıç şekli gözlenir. Bu form genellikle ileri yaş grubunda ortaya çıkar ve

çoğunlukla büyük eklemlerin tutulduğu mono- veya oligoartriküler bir seyir gösterir. Eklem belirtilerine ateş, lenfadenopati ve splenomegali gibi sistemik bulgular da eşlik edebilir.(75) . RA nın 2. Formu ise subakut başlangıç formudur. Olguların %15-20 ini kapsamakta ve semptomların günler veya haftalar içerisinde ortaya çıkar.(74, 76) .

2.1.6.1. Eklem Bulguları

Romatoid Artrit'in erken döneminde etkilenen eklemlerde ısı artışı, şişlik ve hassasiyet dikkati çeker. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hareketle artan ağrı ve sabahları bir saatten uzun süren tutukluk gelişir; bu durum inflamatuar artritler için karakteristiktir. Periartiküler bölgelerde tenosinovit ve bursit oluşabilir. Ayrıca tendon ve ligamentlerdeki gevşemeye bağlı olarak eklem stabilitesinin bozulur ve bu durum tutulumu olan eklemlerde subluksasyona yol açа bilir . (77, 78)

El ve El Bileği

Romatoid artrit, tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilmekle birlikte, en sık PİF, MKF, MTF eklemleri ve el bileğini tutar. MKF tutulumları genellikle 2. ve 3. parmaklarda görülürken, DİF eklem tutulumu nadirdir ve az sinovyum içermesi nedeniyle daha çok seropozitif olgularda izlenir.(79, 80) . Distal interfalangeal (DİF) eklemlerin tutulumunun nadir olmasının ana nedeni ise diğer eklemlere göre daha az sinovyum içermesidir. (80) . Akut dönemde sinovit palpasyonla hassasiyet gösterir, ancak radyolojik bulgular görülmeyebilir. Kronik evrede eklem ve tendon hasarına bağlı deformiteler gelişir: Z deformitesi, kuğu boynu, düğme iliği, ulnar deviasyon, radyal deviasyon, akordeon parmak gibi. Bu deformiteler tendon hasarı ve kas atrofisiyle ilişkilidir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak ve median sinir basısına bağlı karpal tünel sendromu da görülebilir.(79, 81) .



Şekil 4. RA'da El Eklem Deformitelerinin Radyografik Görüntüsü

Dirsek tutulumu

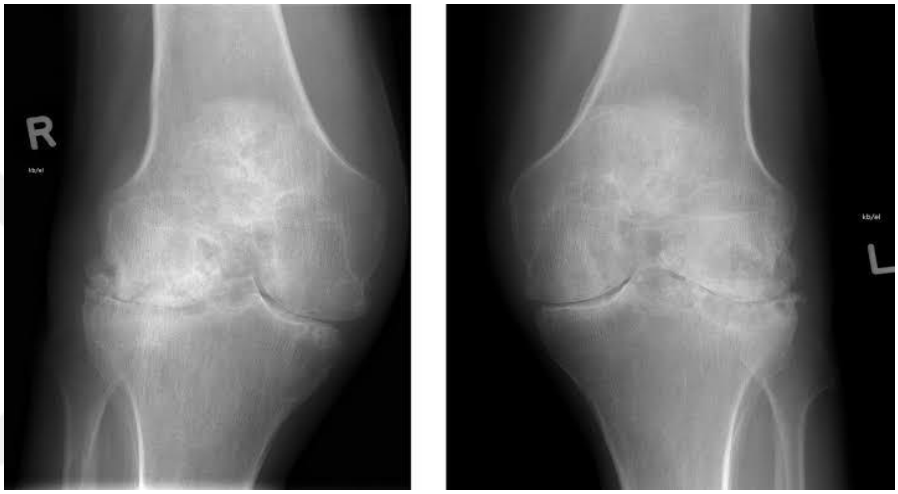
Romatoid artritte dirsek tutulumu hastaların %20–65 oraninda bildirilmiştir. Romatoid artritin erken evrelerinde sinovit ve efüzyon nedeniyle dirsek ekstansiyonu kısıtlanır; hastalık ilerledikçe fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda olekranon bursiti sıklıkla bilateral olarak izlenir. Subkutan romatoid nodüller RA da sıklıkla görunur. Genellikle dirsekte, ön kolun ekstansör yüzeyinde ve olekranonun basınca maruz kalan bölgelerinde oluşur. Ayrıca, ulnar sinirin medial epikondil düzeyinde basıya uğraması sonucu ulnar tuzak nöropatisi gelişebilir.

Omuz tutulumu

Omuz tutulumu genellikle romatoid artritin geç ve ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkar. Glenohumeral eklem, bursalar ve rotator manşon bu süreçte etkilenebilir. Glenohumeral tutulumda genellikle belirgin efüzyon görülmez; klinik olarak ise ağrılı hareket kısıtlılığı ön plandadır. Kronik sinovit, rotator kuf kaslarında zayıflık ve yırtılmaya yol açabilir.(77, 82, 83) .

Diz tutulumu

Diz eklemi, RA'da %70–80 oranında tutulur. Erken dönemde efüzyon ve ekstansiyon kaybı görülür; kısa sürede quadriceps atrofisi gelişebilir. Tedavi edilmeyen sinovit, fleksiyon kontraktürü, valgus instabilitesi ve yürüme bozukluklarına yol açabilir. Yoğun efüzyon, Baker kistine neden olabilir; kist rüptürü derin ven trombozunu taklit eden klinik tablo oluşturabilir. Uzamış sinovit, kıkırdak hasarı ve sekonder osteoartritle sonuçlanarak total diz protezi gerektirebilir.(83) .



Şekil 5. RA'da Diz Ekleminin Tutulumunu Gösteren Radyografi

spinal tutulum

Romatoid artritte spinal tutulum genellikle servikal bölgeyle sınırlıdır ve olguların %30–50'sinde görülür. En sık tutulan seviye atlantoaksiyal (C1–C2) bölgedir ve genellikle anterior subluksasyon şeklindedir. Bu durum, transvers ligamentin tenosinovitine bağlı gelişir. En erken belirti oksipital ağrıdır; ciddi nörolojik bulgular arasında el uyuşukluğu ve spastik kuadriparezi yer alır. Vertikal subluksasyon daha nadirdir (%5), ancak odontoid çıkıntının beyin sapına basısıyla en kötü prognozlu formdur.(84, 85) .

Kalça tutulumu

Romatoid artrit hastalarında kalça tutulumuna nadir olmakla birlikte, İlk belirti genellikle yürüme bozukluğudur. Kalça tutulumunun semptomları ise ekleme Yük binmesi ve hareketle birlikte kasıkta ve kalçanın alt bölgesinde ağrı ortaya çıkabilir. Eklem çevresindeki bursalarda inflamasyon gelişebilir. Uzun süreli RA tedavisinde kulllanılan steroide bağlı olarak femur başında avasküler nekroz görülebilir.(82) .

Ayaklar ve Ayak Bileği tutulumu

Romatoid artritte ayak eklemleri, el eklemleri kadar sık etkilenir ve ilk erozyonlar olguların yaklaşık %10'unda MTF eklemlerde başlar. MTF tutulumunu takiben metatars başlarında dorsal subluksasyon gelişir; buna karşı oluşan parmak fleksiyonu çekiç parmak deformitesine yol açar. Tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde ilerleyici yıkım, pronasyon artışı ve transvers ark kaybı ile pes planusa neden olabilir. Ayrıca, tarsal tünel sendromu da RA hastalarında ayakta ağrıya sebep olabilen önemli bir patolojidir.(74) .

Temporomandibular Eklem tutulumu

RA' da temporomandibular eklem de çok sık etkilenen eklemlerdendir. Bu durum genellikle ağzı açmada ağrı, kısıtlılık ve krepitasyon ile kendini gösterir. Daha nadir görülen krikoaritenoid eklem tutulumunda ise ses kısıklığı, stridor, disfaji ve ileri evrelerde üst hava yolu tıkanıklığı ya da aspirasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.(83) .

2.1.6.2. Eklem Dışı Tutulumlar

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %40'ında hastalık sürecinde eklem dışı belirtiler ortaya çıkmaktadır. Seropozitiflik ve sigara kullanımı, ekstraartiküler tutulum riskini artıran başlıca etkenlerdendir. Bu sistemik tutulumlar, morbidite ve mortalitede belirgin artışla ilişkilidir; ekstraartiküler bulgular, mortalite riskini olmayanlara kıyasla yaklaşık beş kat yükseltmektedir. (86) .

Cilt tutulumu:

Romatoid nodüller, romatoid artritin en yaygın eklem dışı göstergesidir; ayrıca ciltte gözlenen en sık lezyonlardır (%20). Morfolojik olarak, merkezinde nekrotik bölge çevresinde lenfositlerle histiositlerin yerleştiği granülom benzeri bir yapı sergilerler. (87) . Seropozitif ve aktif hastalarda ekstansör yüzeylerde subkutan nodüller sık görülür; en yaygın yerleşim subolekranon bölgedir. Nodüller, basınç ve travmaya maruz kalan dirsek, el, ayak eklemleri, aşil tendonu ve sakral bölge gibi farklı bölgelerde de bulunabilir. Nadiren akciğer, plevra, perikard, periton, dura, sklera, tendon, larinks, burun, kulak ve kalp gibi organlar da tutulabilir. Romatoid nodüller metotreksat tedavisi sırasında oluşabilir ve tedavi kesilince genellikle geriler. Ayrıca vaskülit kaynaklı deri ülserleri, tırnak yatağı infarktları, peteşi, purpura, pyoderma gangrenosum ve granülomatöz dermatit gibi kutanöz bulgular da görülebilir.(88) .

Göz tutulumu:

Romatoid artritte çeşitli oküler tutulumlar görülebilir; en yaygını %10–20 hastada görülen keratokonjunktivitis siccadır ve genellikle hastalık aktivitesiyle doğrudan ilişkili değildir. Episklerit ise çoğunlukla aktif dönemlerle paraleldir ve gözde kızarıklık, ağrı, nadiren görme azalması ile seyreder. Daha nadir olan sklerit, tedavi edilmezse skleromalazi ve körlüğe yol açabilir. Ayrıca nadiren üveit, episkleral nodüller ve ülseratif keratit de görülebilir.(89) .

Hematolojik tutulum:

Romatoid artritte en yaygın hematolojik tutulum biçimi anemidir ve altta yatan nedenler çok faktörlüdür. Proinflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-1, IL-6) eritropoezi baskılamakta, ayrıca inflamasyona bağlı hepsidin düzeylerindeki artış bağırsaklardan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını azaltarak kronik hastalık anemisine yol açmaktadır. Bu durum genellikle normositer anemi ile kendini gösterir. Ayrıca, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da anemiye katkı sağlayabilir. Metotreksata bağlı folat eksikliği, NSAİİ'lerin neden olduğu gizli gastrointestinal kan

kayıpları ve immünsüpresif tedavilerin kemik iliği üzerinde baskılayıcı etkisi de diğer önemli etiyolojik faktörlerdir. (18, 90) .

Romatoid artritli bireylerde reaktif trombositoz gelişebilir; ancak bu durum genellikle tromboembolik risk oluşturmaz ve tedavi gerektirmez. Trombositopeni ise nadir görülmekte olup, genellikle Felty sendromu ya da immünosüpresif ajanların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalık aktivitesi artışı veya kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olarak lökositoz görülebilir. Ayrıca, aktif hastalığı olan bireylerde özellikle aksiller ve inguinal lenfadenopati gelişebilir. Biyopsi çoğunlukla benign foliküler hiperplazi tanısı ile sonuçlansa da, romatoid artritli hastalarda non-Hodgkin lenfoma gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(89) .

Felty sendromu, romatoid artritin nadir bir formu olup lenfadenopati, splenomegali ve özellikle nötropeni ile karakterizedir. Genellikle romatoid faktör pozitif, nodüllü ve uzun hastalık süresi olanlarda görülür. Hepatomegali eşlik edebilir. Klinik olarak ateş, kilo kaybı ve hipersplenizme bağlı belirtiler bulunur. Nötropeni en belirgin hematolojik bulgu olup, ciddi bakteriyel enfeksiyon riski yüksektir. Uzun süre remisyona girmeyen hastalarda non-Hodgkin lenfoma riski yaklaşık 13 kat artar.(91).

Gastrointestinal tutulum: Romatoid artritte, hastalığın aktivitesi ya da kullanılan tedavi ajanlarına bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gelişebilir. Leflunomid, metotreksat, sülfasalazin ve NSAİİ gibi ilaçlar karaciğer enzim düzeylerinde artışa neden olabilir; ancak bu durum genellikle ilacın kesilmesiyle birlikte gerileme gösterir. Hepatosplenomegali, Felty sendromunun bir bileşeni olarak romatoid artritte izlenebilir. Romatoid vaskülitli hastaların yaklaşık %5'inde gastrointestinal sistem tutulumu gözlenmekte olup, çoğu vakada belirti vermese de, iskemik ülserler ve barsak infarktı gibi ciddi komplikasyonlara yol açma potansiyeline sahiptir.(92) .

Pulmoner tutulum: Romatoid artritte en sık akciğer tutulumu, genellikle asemptomatik seyreden eksüdatif plevral efüzyondur. Pulmoner nodüller, seropozitif ve sigara içen hastalarda sık görülür; kavitasyon gelişebilir. Kaplan sendromu ise pnömokonyozla birlikte görülen romatoid nodüllerle karakterizedir.(93) .

Pulmoner interstisyel fibrozis, romatoid artritin en ciddi akciğer komplikasyonlarından biridir ve morbidite ile mortaliteyi artırır. Başlıca risk faktörleri arasında sigara, ileri yaş, ACPA ve RF pozitifliği, aile öyküsü ve erkek cinsiyet yer alır. Başlangıçta yamalı alveoler infiltrasyonlar görülürken, ilerleyen evrelerde retikülonodüler patern gelişir. En sık NSIP ve UIP tipleri saptanır. (94) . RA'ya bağlı gelişen usual interstisyel pnömoni (UIP), en kötü prognoza sahip alt tip olup, mortaliteyi yaklaşık üç kat artırır; tanı sonrası ortalama yaşam süresi 2,6 yıldır. RA hastalarında yalnızca parankim değil, hava yolları da sıklıkla etkilenir. Hava yolu tutulumları %39–60 oranında görülür ve bronşektazi, bronşiyolitis obliterans, hava yolu hiperreaktivitesi ile krikoaritenoid artrit gibi tablolarla ortaya çıkar.(95) .

Nadiren tedavide kullanılan metotreksat ve anti-TNF gibi ilaçların da pulmoner hasara neden olduğu ve pulmoner emboli riskini arttırdığı çalışmalarca gösterilmiştir.(96).

Tablo 3. Romatoid Artrit'in Ekstraartikuler Bulguları

Sistemik bulgular: • Ateş • Halsizlik • Kilo kaybı	**Pulmoner bulgular:** • Plevral efüzyon • Romatoid nodül/kaplan sendromu • İnterstisyel akciğer hastalığı • Hava yolu hastalığı
Cilt bulguları: • Romatoid nodül • Vaskülit	**Renal bulgular:** • İlaç ilişkili nefropati • Glomerulonefrit • Sekonder amiloidoz
Göz bulguları: • Keratokonjonktivitis sikka • Episklerit • Sklerit • Ülseratif keratit • Üveit	**Nörolojik bulgular:** • Tuzak nöropati • Mononöritis multipleks • SSS vasküliti • Romatoid menengit • Servikal myelopati
Hematolojik bulgular: • Anemi • Reaktif trombositoz/trombositopeni • Felty sendromu • Lenfoma	**Diğer bulgular:** • KC enzim yüksekliği • Osteoporoz • Kas güçsüzlüğü • Enfeksiyon
Kardiyak bulgular: • Perikardit • Miyokardit • Romatoid nodül • Koroner vaskülit	

Kardiyavasküler tutulum:

Romatoid artritte kardiyovasküler sistem sıklıkla etkilenmekle birlikte, ciddi kardiyak belirtiler genellikle nadirdir. Bu durumun, hastaların sınırlı fiziksel aktiviteleri nedeniyle kalp tutulumunun çoğu zaman asemptomatik seyretmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.(97) . Yapılan çeşitli araştırmalar, romatoid artritli bireylerde mortalite oranlarının yükseldiğini ve bu ölümlerin yaklaşık %35–50'sinin kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğunu göstermektedir. (98, 99) . RA hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yaklaşık 2,4 kat arttığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.(100) . Romatoid artritte kalp tutulumu; vaskülit, nodül oluşumu, serozit, amiloidoz, valvülit, fibrozis ve granülomatöz proliferasyon gibi farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir.

Perikardit: RA'in en sık görülen kardiyak tutulumudur.Genelde hastalarda her hangi bir şikayete neden olmaz.(101). RA'lı hastaların rastgele EKG değerlendirmelerinde ve otopsi çalışmalarında, hastaların %11-50'inde perikardiyal tutuluma dayir bulgular saptanmıştır. (102) . Perikardiyal tutulum seropozitif, romatoid nodülü olan hastalarda daha sık görüldüğü, hastalık süresi ve aktivitesi ile ilişkili olmadığı çalışmalarca tesbit edilmiştir.(103). Romatoid artritte perikardit genellikle asemptomatik olup, %30 oranında perikardiyal efüzyon saptanır. Çoğu olgu NSAİİ ve düşük doz steroidle kontrol altına alınır. Konstriktif perikardit ise ileri evre, seropozitif ve ekstraartiküler tutulumlu hastalarda gelişir ve cerrahi gerektirebilir.

Myokardit : Romatoid artritte miyokardiyal tutulum nadir görülür ve çoğunlukla belirti vermeden, diyastolik fonksiyonu sistolik fonksiyona kıyasla daha fazla etkileyen miyokardit formunda seyreder. Miyokardiyal fibrozise bağlı diyastolik disfonksiyonun RA'lı bireylerde görülme sıklığı yaklaşık %26'dır.(104). RA'ya bağlı vaskülit varlığında miyokardit ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Subkutan nodülleri andıran granülomatöz yapılar hastalığa özgü kabul edilmektedir. Mononükleer hücrelerin miyokardda yaygın infiltrasyonu çoğu zaman klinik belirti vermese de, iletim sistemi tutulumu ve fibrotik nodül oluşumu görülebilir. (105). Atriyoventriküler nod ve ileti yollarını besleyen damarların vasküliti ile miyokard tutulumu, aritmi ve iletim bozukluklarına yol açabilir.(106) . RA'da tüm düzeylerde

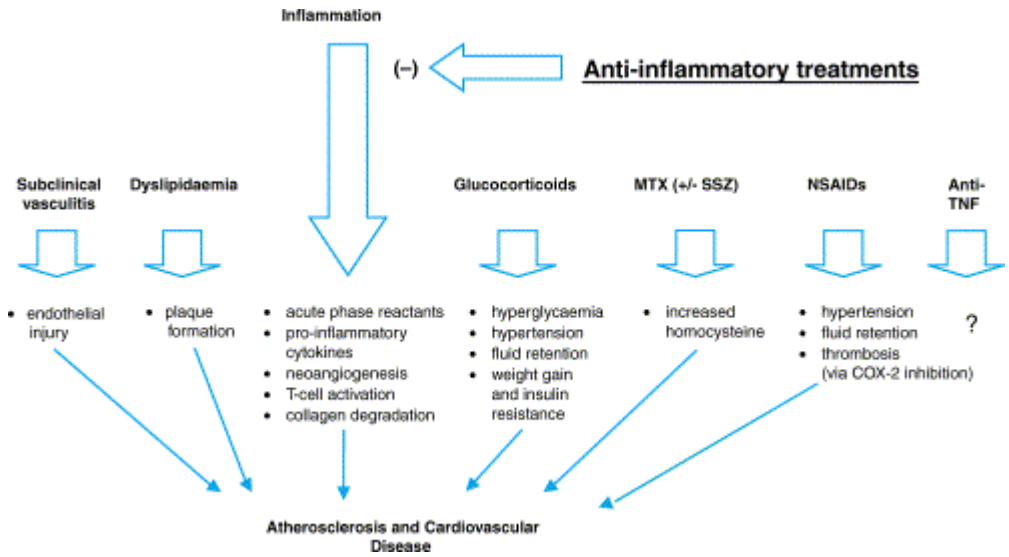
ileti blokları gelişebilir ve oluştuğunda genellikle immünsupresif veya antiinflamatuar tedaviye yanıt vermez.(107). Tam kalp bloğu nadir olup, genellikle nodüler ve eroziv hastalık formunda görülür. (108). Ayrıca, seyrek görülen sekonder amiloidoz kardiyomiyopatiye ve ileti sistemi bozukluklarına neden olabilir. (107).

Endokardit: Romatoid artritte endokardiyal tutulum görülebilir ve subendokardiyal alanda nekrotik lezyonlara bağlı valvüler nodül veya vejetasyonlar gelişebilir. Ekokardiyografiyle kapak tutulumu hastaların yaklaşık %30'unda saptansa da, çoğu zaman klinik olarak anlamlı hemodinamik etki oluşturmaz . (109). Kapak tutulumları romatoid artritte en sık mitral, ardından aort, triküspit ve pulmoner kapaklarda izlenir. Genellikle yetmezlik şeklinde olup, en yaygın olarak mitral ve aort kapak yetmezliği görülürken, kapak darlığı daha nadirdir.(101, 110). Endokardiyal tutulum romatoid artritte yaygın olabilse de, genellikle klinik olarak belirgin değildir. Romatoid kapak hastalıklarında infektif endokardit ise beklenenden daha seyrek rastlanan bir durumdur.(111).

Koroner arter hastalığı: Romatoid artritli bireylerde koroner arter hastalığına bağlı ölüm ve sakatlık riski artmıştır. Bu durumun altında yatan etkenler kesin olarak bilinmemekle birlikte, kronik inflamasyon, kullanılan bazı ilaçlar ve fiziksel aktivite düzeyinin düşüklüğü başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. (105) . Ayrıca, koroner arterler romatoid vaskülit nedeniyle doğrudan etkilenebilir. Özellikle ağır hastalık seyri ve aktif vasküliti olan RA hastalarında gelişen miyokard enfarktüslerinin temelinde sıklıkla koroner arterit yer almaktadır.(112) . Koroner arterit tutulumu genellikle miyokard içindeki küçük damarlarda sınırlı kaldığı için, nadiren ciddi morbidite veya mortalite ile sonuçlanmaktadır. (101). Koroner arterit varlığında, diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi erken dönemde başlanan agresif immünosupresif tedavi—özellikle steroid ve siklofosfamid—klinik iyileşme sağlayabilir. Bu nedenle, RA hastalarında koroner arterit olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Kalp kapaklarinin tutulumu: Ekokardiyografik incelemelerde RA'lı hastaların yaklaşık %30'unda kapak tutulumuna rastlanır. Kardiyak bulgular genellikle perikardiyal efüzyona bağlı kapak kalınlaşması ve aort kökü anomalileriyle ortaya çıkar.(113). Romatoid artritte valvüler yetmezlik sık olup, en çok mitral kapak

etkilenir; ardından aort kapak tutulumu gelir, pulmoner ve triküspit nadirdir.(114). Mitral kapağın ardından en sık aort kapağı tutulur. Pulmoner ve triküspit kapak tutulumu ise nadiren klinik olarak anlamlı düzeye ulaşır. Kapak lezyonları, hem kapak lifletlerini hem de anulusları etkileyebilir ve histolojik olarak romatoid nodüllerle benzer özellikler gösterebilir.(115). Romatoid artritte TNF-α, hem sinoviyal inflamasyonun hem de endotel disfonksiyonunun temel düzenleyicilerindendir. Koroner arterlerdeki plak yapısı ile sinovit patogenezi benzer özellikler taşır. CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı hastalık aktivitesini izlemek için kullanılırken, CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olması, ateroskleroz ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) düzeyleri kardiyovasküler riskin belirlenmesinde prognostik değere sahiptir; <1 µg/ml düşük, 1–3 µg/ml orta, >3 µg/ml ise yüksek risk anlamına gelmektedir.(116). Romatoid artrit tedavisinde kullanılan NSAİİ, kortikosteroid ve COX-2 inhibitörleri kardiyovasküler riski etkiler; kortikosteroidler insülin direncini artırırken inflamasyonu baskılayarak denge sağlar.(117) . Kortikosteroidlerin romatoid artritte inflamasyonu baskılayıcı etkisi, kardiyovasküler hastalık gelişimini sınırlayıcı bir rol oynayabilir ve olası olumsuz etkilerini dengeleyebilir. Metotreksat (MTX) tedavisinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak folik asit takviyesi yapılmayan MTX tedavisi, homosistein düzeylerini artırarak kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olabilir. (118, 119) .



Şekil 6. Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan muhtemel mekanizmalar(120)

Renal tutulum: Romatoid artritte renal tutulum nadir olup genellikle tedaviye bağlı ilaç toksisitesi (özellikle NSAİİ ve siklosporin), kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamasyondan kaynaklanır. En sık primer renal patoloji mezengioproliferatif glomerülonefrittir.(121). Uzun süreli inflamasyona bağlı gelişen AA tipi amiloidoz, nefrotik sendromla seyredebilir ve RA hastalarının yaklaşık %5'inde görülür. Sekonder amiloidoz kötü prognoza bağlı olup, dört yıllık sağkalım oranı %58 civarındadır.(122).

Nörolojik tutulum: Romatoid artritte santral ve periferik sinir sistemi tutulumu görülebilir; en sık periferik tuzak nöropatileridir ve sinovit şiddetiyle ilişkilidir. Sıklıkla median, ulnar, tibialis posterior ve posterior interosseöz sinirler etkilenir. Santral tutulum nadirdir, vaskülit veya romatoid nodüllerle bağlantılıdır. Romatoid menenjit nadiren görülür; baş ağrısı, nöbet ve nöropatiyle seyreder. Beyin omurilik sıvısında RF pozitifliği tanıya yardımcı olabilir.(123). Atlantoaksiyal ve diğer servikal subluksasyonlar, baş-boyun ağrısı, vertebrobaziller yetmezlik, radikülopati ve myelopati gibi nörolojik belirtilere neden olabilir.(74, 124).

Vasküler tutulum: Romatoid artritte vasküler tutulum genellikle küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan veya lökositoklastik vaskülit formundadır. Romatoid vaskülit çoğunlukla ileri evrede görülse de nadiren ilk bulgu olabilir.(125). Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HLA-DRB1-0401 alleli taşıyıcılığı, yüksek RF düzeyleri, eklem erozyonları, subkutan nodüller ve diğer ekstraartiküler belirtiler vaskülit gelişimi için başlıca risk faktörleridir. (126). Romatoid vaskülitte en sık etkilenen organlar cilt, göz, sinir sistemi, kalp, akciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemdir. Cilt tutulumu %90 ile en yaygın olup, periferik sinir sistemi tutulumu yaklaşık %40 oranındadır. Cilt bulguları tırnak infarktlarından pyoderma gangrenosuma, alt ekstremite ülserlerinden palpabl purpura ve bacak ülserlerine kadar çeşitlilik gösterir. Periferik sinir sistemi tutulumunda ise en sık mononöritis multipleks görülür ve vasa vasorum nekrotizan vaskülitine bağlıdır.(88, 126, 127). Glomerülonefrit, serebral, pulmoner ve koroner vaskülit gibi sistemik tutulumlar, romatoid vaskülit vakalarının %1'inden azında görülse de, bu durumlar önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.(128).

Kas ve kemik tutulumu: Kas güçsüzlüğü yaygın olarak görülür. Bu güçsüzlüğün en temel nedeni, eklem inflamasyonu ve hareketsizlik sonucu gelişen kas atrofisidir. Ayrıca, beslenme bozuklukları, kullanılan ilaçlar ve nörolojik sorunlar da kas zayıflığını artıran etkenlerdir. Kortikosteroidlere bağlı miyopati ise kas güçsüzlüğünün önemli sebeplerindendir.(129).

Osteopeni veya osteoporoz gelişimi sık rastlanır. Bu durum, genel kemik yoğunluğunun azalması veya inflamasyon nedeniyle eklem çevresinde kemik erimesi şeklinde ortaya çıkar. Genel osteoporozun başlıca nedenleri arasında hareketsizlik, kronik inflamasyon ve özellikle kortikosteroid tedavisinin etkisi bulunur.(130).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artritte laboratuvar testleri tanıyı destekler ancak tek başına yeterli değildir. Hastalık aktivitesi, prognoz ve tedavi yanıtını değerlendirmede CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları kullanılır; bu parametreler DAS-28 gibi aktivite skorlarına da entegre edilmiştir.(93). CRP ve ESH, yapısal eklem hasarı ve radyografik progresyonla ilişkilidir. CRP, hastalık aktivitesini ESH'ye kıyasla daha duyarlı yansıtır ve IL-6 ile TNF-α düzeyleriyle daha güçlü korelasyon gösterir.(131, 132).

RF: Romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc bölgesine karşı gelişen bir otoantikor olup, en sık IgM izotipinde görülür. Toplumda %5–10 oranında pozitif olabilir ve yaşla artar. RA'lı hastaların %70–80'inde RF pozitifliği saptanır; duyarlılığı %70–80, özgüllüğü ise %60–80'dir. RF pozitifliği RA dışında diğer otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve kronik inflamatuar durumlarda da görülebilir. Tanı koydurucu olmasa da, yüksek titrelerde interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit, romatoid nodül ve artmış hastalık aktivitesiyle ilişkilidir; bu nedenle prognostik değeri vardır.(133-135).

Anti-CCP: Anti-CCP sitrüllinlenmiş peptitlere karşı geliştirilmiş IgG tipindeki antikorlardır. RA için sensitivitesi %50-75 iken spesifitesi %90'ın üstundedir.(136, 137). Anti-CCP antikorun pozitifl olması HLA-B1 alleli taşıyan ve sigara içen bireylerde daha sık görülmekte.(76). Anti-CCP testin pozitif olduğu diğer hastalıklar , tüberküloz ve kronik akciğer hastalığıdır.(138). RF'de olduğu gibi, anti- CCP de, RA semptomlarının ortaya

çıkmasından önce yüksek ve pozitif olarak saptana bilir . Spesifitesi RF'den daha fazla olduğundan, Anti-CCP pozitifliğininin saptanması erken tanıda daha değerlidir. (137)

Romatoid artrit tanısında kullanılabilecek özgül otoantikorlar üzerine çalışmalar sürmektedir. Anti-filaggrin, anti-keratin, anti-perinükleer faktör, anti-RA33 ve anti-sitrüline vimentin antikorları, erken tanı ve ayırıcı tanıda potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir.(139).

Sinovyal sıvı analizi tanısal açıdan spesifik olmamakla birlikte, eklemde inflamasyonun varlığını ortaya koymada değerlidir. İnflamatuar özellik taşıyan sinovyal sıvılarda genellikle lökosit sayısı 2000/mm³'ün üzerindedir ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) oranı %75'ten fazladır. Bu tür sıvılar, bakteriyel kültürde üreme göstermeyen steril inflamasyonu işaret eder.(76).

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.8.1. Radyografi

Radyografi, RA'da tanı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Uygun maliyet, erişilebilirlik ve tekrarlanabilirlik avantaj sağlarken, yumuşak doku ve kıkırdak değerlendirmesinde sınırlıdır. El ve ayak eklemlerine yönelik radyografi önerilir. Tipik bulgular; yumuşak doku şişliği, marjinal erozyon, simetrik eklem aralığı daralması, periartiküler osteoporoz ve subkondral kist oluşumudur.(140).

2.1.8.2. Ultrasonografi(USG)

Ultrasonografi, RA'lı hastaların değerlendirilmesinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Erişilebilirliği, invaziv olmaması, düşük maliyeti ve ponksiyon olanağı avantaj sağlarken; kullanıcı bağımlılığı ve standardizasyon eksikliği başlıca sınırlılıklarıdır. Kas, tendon, sinovyal sıvı ve tenosinovit ile kemik erozyonlarının değerlendirilmesinde etkili olup, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde faydalıdır.(98, 116, 141).

2.1.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), yumuşak doku ve eklem yapılarının ayrıntılı incelenmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir. İyonize radyasyon içermemesi, uzun süreli izlem gereken hastalar için önemli bir avantaj sağlar.(142). MRG romatoid artritin erken evre inflamatuvar değişikliklerini saptamada fizik muayene ve radyografiye göre daha duyarlıdır. Ayrıca, MRG ile iskemik kemik nekrozu, bursit, sinovyal kistler, romatoid nodüller ve karpal tünel sendromu gibi komplikasyonlar ayrıntılı biçimde değerlendirilebilir..(143).

2.1.8.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT)

RA'da özellikle pelvik ve servikal bölgenin değerlendirilmesinde kullanılan bir göruntuleme yöntemidir. Asetobular subluksasyonlar**,** femur başı osteonekrozları ve kranioservikal subluksasyonların değerlendirilmesinde kullanilir. (143) .

2.1.9.Tanı

Romatoid artrit için fizik muayene, laboratuvar veya görüntüleme bulgularından tek başına tanı koydurucu bir özellik yoktur. Bu nedenle tanıda en güvenilir yaklaşım, sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasıdır. 1987'de ACR tarafından geliştirilen sistemde tanı için yedi kriterden en az dördünün karşılanması gerekmektedir.(10).

Tablo 4. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri(10).

Klinik Bulgular
• Eklemlerde sabah tutukluğu • ≥3 eklem bölgesinde artrit • Ellerin artriti (≥1 eklemde) • Simetrik artrit • Romatoid nodüller
Laboratuar Bulguları
• Serum RF pozitifliği
Radyolojik Bulgular
• Radyografik değişiklikler (el ve el bileği röntgenlerinde tipik RA değişiklikleri)
***İlk 4 klinik bulgu 6 haftadan fazla süredir olmalıdır.**

Her ne kadar 1987 ACR kriterleri yaygın olarak kullanılsa da, erken evre romatoid artritin tanısında yeterli duyarlılığı sağlayamamıştır. Oysa RA'nın erken tanısı, tedaviye erken başlanmasına olanak tanıyarak eklem deformiteleri ve komplikasyonların önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle erken tanı, hastaya önemli bir tedavi fırsat penceresi sunar.(7). Bu doğrultuda, 2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ile Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) iş birliğiyle yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Bu güncel kriterler, romatoid artritin erken tanısında 1987 ACR kriterlerine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.(144).

Tablo 5. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri (144)

Kriter	Skor
A- Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem Skor	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B- Seroloji	
Negatif RF ve anti-CCP	0
Düşük pozitif RF veya anti-CCP	2
Yüksek pozitif RF veya anti-CCP	3
C- Akut faz reaktanı	
Normal CRP ve ESH	0
Anormal CRP veya ESH	1
D- Semptom süresi	
< 6 hafta	0
≥6 hafta	1

***** En az 1 ekleminde objektif sinoviti olan ve bunu açıklayacak alternatif tanı düşünülmeyen hastalar için geçerlidir**.**
* Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir.
* Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir.
* Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir.
*Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.
*Skorlamada A-D toplamı ≥6 ise RA olarak sınıflandırılır.

2.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri

2010 yılında ACR ve EULAR iş birliğiyle, romatoid artritin erken tanısını kolaylaştırmak amacıyla 1987 ACR kriterlerine göre daha duyarlı ve özgül yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Ayrıca, hastalık aktivitesini değerlendirmede DAS-28, SDAI ve CDAI gibi skorlamalar da yaygın olarak kullanılmaktadır.

DAS-28 skoru; 28 eklem üzerinden hassasiyet ve şişlik değerlendirmesi, hastanın ağrıyı Vizüel Analog Skala (VAS) ile ifade etmesi ve ESH veya CRP düzeylerinden biri kullanılarak hesaplanır.

Hesaplamada, DAS-28 = (0.56 x hassas eklem sayısı/2) + (0.28 x şiş eklem sayısı/2) + (0.7 x ESH/CRP) + (0.014 x VAS) formülü kullanılmaktadır. Hesaplama sonucuna göre hastalık aktivitesi sınıflandırılmaktadır.(145).

Tablo 6. DAS-28 Hastalık Aktivite Sınıflaması(145)

DAS-28(crp) Değeri	Hastalık Aktivitesi	DAS-28(sedim) Değeri	Hastalık Aktivitesi
DAS-28 ≤1.9	Remisyon	DAS-28 ≤ 2.2	Remisyon
2.6 < DAS-28 ≤ 3.2	Düşük Hastalık Aktivitesi	2.6 < DAS-28 ≤ 3.2	Düşük Hastalık Aktivitesi
3.2 < DAS-28 ≤ 5.1	Orta Hastalık Aktivitesi	3.2 < DAS-28 ≤5 .1	Orta Hastalık Aktivitesi
DAS-28 > 5.1	Yüksek Hastalık Aktivitesi	DAS-28 > 5.1	Yüksek Hastalık Aktivitesi

Tablo 7. CDAI ve SDAI Hastalık Aktivite Sınıflaması

CDAI	Hastalık Aktivitesi	SDAI	Hastalık Aktivitesi
CDAI < 2.8	Remisyon	SDAI < 3.3	Remisyon
2.8 < CDAI < 10	Düşük Hastalık Aktivitesi	3.3 < SDAI < 11	Düşük Hastalık Aktivitesi
10 < CDAI < 22	Orta Hastalık Aktivitesi	11 < SDAI < 26	Orta Hastalık Aktivitesi
CDAI > 22	Yüksek Hastalık Aktivitesi	SDAI > 26	Yüksek Hastalık Aktivitesi

2.1.11. Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde temel hedef; inflamasyonu kontrol altına alarak ağrıyı azaltmak, eklem fonksiyonlarını korumak ve deformite oluşumunu önlemektir. Tedavi sürecinde düşük hastalık aktivitesi ya da remisyon durumu amaçlanır. Hastalığın agresif seyri nedeniyle tedaviye erken başlanması ve hastanın düzenli olarak izlenmesi büyük önem taşır. En etkili sonuçlar; farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımların bir arada kullanıldığı, hasta katılımının sağlandığı ve psikososyal desteğin sunulduğu multidisipliner bir tedavi modeliyle elde edilmektedir.(146).

2.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedaviler

Romatoid artrit tanısı alan hastalarda tedavi süreci, hastalık hakkında kapsamlı bilgilendirme ile başlamalıdır. Düzenli takip, tedaviye uyumun artırılması ve sigaranın bırakılması vurgulanmalıdır. Fonksiyonel kayıpların önlenmesi ve yaşam kalitesinin korunması amacıyla fizik tedavi ve rehabilitasyon programları tedaviye entegre edilmelidir. Egzersiz, fiziksel ajanlar, yardımcı cihazlar, iş-uğraşı terapisi, akupunktur, balneoterapi ve hidroterapi gibi yaklaşımlar farmakolojik tedaviye destek olarak değerlendirilebilir. (147).

2.1.11.2 Farmakolojik Tedaviler

Hedefe yönelik tedavi (Treat-to-Target, T2T) yaklaşımı, romatoid artrit yönetiminde temel tedavi stratejisi olarak benimsenmiştir. Bu yaklaşım, ulaşılabilir bir tedavi hedefinin belirlenmesini, hastalık aktivitesinin doğrulanmış skorlamalar (örneğin DAS-28) ile düzenli olarak izlenmesini ve tedavi planının bu değerlendirmelere göre dinamik şekilde uyarlanmasını esas alır.(98, 116). EULAR 2019 önerilerine göre, tedavi tanı konar konmaz başlanmalı ve ilk 3 ayda yanıt alınmazsa, ya da 6 ayda hedefe ulaşılamazsa tedavi planı gözden geçirilmelidir.(148). Romatoid artritin farmakolojik tedavisinde; non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, hastalığın seyrini değiştiren antirevmatik ilaçlar

(DMARD'lar) ile birlikte sentetik ve biyolojik hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır.(149).



Şekil 7. RA tedavisinde 2019 EULAR önerileri(148).

2.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar(NSAİİ)

NSAİİ'ler, analjezik ve antienflamatuar etkileriyle RA tedavisinde sık kullanılır. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellerler. GİS şikayetleri başta olmak üzere hipertansiyon, kanama ve böbrek disfonksiyonu gibi ciddi yan etkileri olabilir. Yapısal hastalık progresyonunu durdurmadıkları için, DMARD'larla kombine edilmeleri önerilir.(150) .

2.1.11.2.2. Glukokortikoidler

Romatoid artrit (RA) tedavisinde glukokortikoidler, inflamasyonu hızla baskılayarak sinovit kaynaklı semptom ve klinik bulguların kontrol altına alınmasında etkili bir seçenektir. Genellikle prednizon ya da eşdeğer glukokortikoidlerin ≤5–7,5 mg/gün dozunda, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, arterioskleroz ve katarakt gibi potansiyel yan etkilere karşı dikkatli olunarak, kısa süreli (yaklaşık 3 ay) kullanımı önerilmektedir. Günlük 10 mg'ın altındaki oral prednizon dozlarının, hastalık semptomlarını hafiflettiği ve eklem hasarının ilerlemesini azalttığı bildirilmiştir. DMARD'ların terapötik etkilerinin ortaya çıkması zaman aldığından, glukokortikoidlerin kısa süreli "köprü tedavisi" olarak kullanılması önerilmektedir.

Ancak, uzun dönemli tedavide tek başına glukokortikoid kullanımının uygun olmadığı vurgulanmaktadır.(148, 151).

2.1.11.2.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar(DMARD)

DMARD'lar RA'da tedavinin temelini oluştururlar. Eklem hasarını, dekstrüktif değişiklikleri önleme veya azaltma, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler.(152).

Tablo 8. ACR 2021 DMARD Sınıflaması (146).

DMARD Sınıflaması	İlaçlar
csDMARD (konvansiyonel sentetik)	Hidroksiklorokin, sülfasalazin, MTX, leflunomid
bDMARD (biyolojik)	TNF inhibitörleri (Etanercept, Adalimumab, İnfliksimab, Golimumab, Sertolizumab Pegol) T hücresi ko-stimülatör inhibitörü (abatacept) IL-6 reseptör inhibitörleri (tocilizumab, sarilumab) Anti-CD20 antikoru (rituksimab)
tsDMARD (hedefe yönelik)	JAK inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

2.1.11.2.3.1. Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar(csDMARD)

Metotreksat; dihidrofolat redüktazı inhibe eden folik asit analoğudur; antiinflamatuar ve antiproliferatif etkilerini T hücre apoptozu, adenozin salınımı ve adezyon moleküllerinin modülasyonu yoluyla gösterir. RA tedavisinde hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde birinci basamak ilaçtır. Başlangıç dozu genellikle 7,5–15 mg/hafta olup, maksimum 25 mg/hafta'dır. Subkütan uygulama, GİS yan etkilerini azaltabilir. Radyografik progresyonu yavaşlatır; ancak hepatotoksisite, nefrotoksisite, kemik iliği supresyonu ve pnömonit gibi yan etkiler açısından düzenli izlem gerektirir.(153). Metotreksat, siroz, alkolik hepatit ve ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir; bu hasta gruplarında kullanımından kaçınılmalıdır.(136).

Leflunomid; pirimidin sentezini inhibe ederek etki gösteren immünmodülatör bir ajan olup, genellikle 10–20 mg/gün doz aralığında kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda, semptomların hafifletilmesi, hastalık progresyonunun yavaşlatılması ve

yapısal eklem hasarının önlenmesinde metotreksat ile benzer düzeyde etkili ve güvenli olduğu ortaya konmuştur.(154). Olası yan etkileri İshal, bulantı, karaciğer enzim yüksekliği, cilt döküntüsü, alopesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve oral ülserlerden ibarettir.(155). Kontrendikeleri ; Alkolizm, aktif karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği varlığında ve teratojen olması sebebiyle gebelik gibi durumlardır.(74).(156).

Hidroksiklorokin; fagositik hücre lizozomlarında birikerek antijen sunumu ve sitokin üretimini modüle eden antimalaryal bir ajandır. RA tedavisinde genellikle 200–400 mg/gün dozunda kullanılır. Hafif ve erken evre olgularda etkisi sınırlıdır; bu nedenle genellikle metotreksat ve sulfasalazin ile kombine edilir. Uzun süreli kullanımda toksik retinopati riski nedeniyle yıllık göz muayenesi önerilir.(157**).** Kadın RA hastalarında emzirme ve gebelik döneminde kullanıla bilir.(158).

Sülfasalazin; kolondaki bakteriyel azoredüktaz enzimleriyle sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) bileşenlerine ayrışır. Sülfapiridin antiinflamatuar etki gösterir; ancak kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tedaviye 500 mg/gün ile başlanır, haftalık 500 mg artışla 2 g/gün doza çıkılır. Günlük 2 gramlık kullanımın radyolojik progresyonu yavaşlatabileceği gösterilmiştir.(159). 2019 EULAR kılavuzlarına göre, metotreksatın kontrendike olduğu ya da erken intolerans gelişen hastalarda, leflunomid veya sülfasalazin uygun alternatif DMARD seçenekleri olarak önerilir. Bu ilaçlar, uzun dönem klinik ve radyolojik etkinlikleri ile birlikte düşük toksisite profilleri sayesinde, kombinasyon tedavilerinde de tercih edilmektedir.(160). En yaygın gözlenen advers etkiler arasında gastrointestinal sistem şikayetleri, kutanöz döküntüler, hipersensitivite reaksiyonları ve spermatogenezde azalma yer almaktadır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde güvenle kullanılabilir olarak değerlendirilmektedir.(161, 162).

2.1.11.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar(bDMARD)

Romatoid artrit (RA) tedavisinde klasik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (csDMARD) yanıtın yetersiz kaldığı ya da bu ajanlara karşı intolerans geliştiği durumlarda, ileri basamak tedavi seçenekleri devreye girmektedir. Bu tedaviler, csDMARD'larla kombine şekilde veya monoterapi olarak uygulanabilmektedir. (163).

Etanercept; IgG molekülünün Fc bölgesine bağlı, P75 tipi tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörlerinden oluşan çözünür bir TNF reseptör füzyon proteinidir ve anti-TNF ajan olarak kullanılır. Haftada 1 kez 50 mg veya haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanır.

Adalimumab; rekombinant insan monokonal TNF-α antikorudur. Kullanım şekli 2 haftada bir 40 mg SC yolladır**.**

İnfliksimab; Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilk anti-TNF ajan olan infliksimab, murin ve insan kaynaklı bileşenler içeren kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. Tedavi protokolü doğrultusunda, başlangıçta 0., 2. ve 6. haftalarda, sonrasında ise her 6 ila 8 haftada bir, 3 mg/kg dozunda intravenöz yolla uygulanmaktadır.

Golimumab; Golimumab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) aktivitesini bloke eden tam insan kaynaklı IgG1-κ monoklonal antikordur. Romatoid artrit tedavisinde, ayda bir kez uygulanan 50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır.

Sertolizumab Pegol; insan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) antikorunun Fab bölgesine polietilen glikol (PEG) eklenmesiyle elde edilen pegile bir anti-TNF ajanıdır. Tedaviye başlangıçta 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg subkutan dozlarla başlanmakta; ardından idame tedavisi olarak iki haftada bir 200 mg dozunda uygulanmaktadır. Plasentadan geçişinin sınırlı olması nedeniyle, gebelik döneminde kullanım potansiyeli olan ilk anti-TNF ajanı olarak öne çıkmaktadır.

Anti-TNF ajanların en ciddi yan etkileri bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlardır; özellikle latent tüberkülozun reaktivasyonu önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle tedavi öncesi latent tüberküloz taraması yapılmalı ve gerekirse profilaksi uygulanmalıdır. Hepatit B varlığında da dikkatli olunmalıdır. Subkutan uygulama sonrası lokal cilt reaksiyonları sık görülür. Nadiren sistemik lupus benzeri sendromlar, demiyelinizan hastalıklar ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi yan etkiler de görülebilir.

Abatacept; Abatacept, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) molekülünün ekstraselüler bölgesi ile insan IgG1'in Fc bölgesinin birleştirilmesiyle oluşturulan rekombinant bir füzyon proteinidir. T hücre aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla immün yanıtı modüle eder. Hem intravenöz (IV) hem de subkutan (SC) uygulama formları mevcuttur.

Tocilizumab; İL-6 monoklonal antikorudur. Ayda bir 8 mg/kg dozda ve subkutan (SC) yoldan uygulanmaktadır.

Ritüksimab, romatoid artrit tedavisinde B hücrelerini hedef alan ilk biyolojik ajan olup, kimerik yapıda geliştirilmiş bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Tedavi, iki hafta arayla uygulanan 1000 mg'lık intravenöz infüzyonlar şeklinde gerçekleştirilir ve genellikle her 6 ayda bir tekrarlanır.

2.1.11.2.3.3. Hedefe Yönelik DMARD'lar(tsDMARD)

Tofacitinib; JAK inhibitörleri sınıfında yer alan ve orta-şiddetli RA'da kullanılan oral tsDMARD'dır; genellikle günde 2×5 mg dozunda uygulanır.

Barisitinib, ise JAK1/JAK2 inhibitörüdür; günde 1×2 mg veya 4 mg oral dozda kullanılır.(164)**.**

2.1.11.3. Cerrahi Tedavi

Yapısal eklem hasarına bağlı olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen düzeyde ağrı, eklem hareket açıklığında (EHA) azalma ya da işlevsel kısıtlılık gelişen olgularda cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir. Uygulanan cerrahi girişimler arasında karpal tünel dekompresyonu, sinovektomi, metatars başı rezeksiyonu, total eklem artroplastisi ve artrodez (eklem füzyonu) yer almaktadır.(146).

2.2. Asprosin

2.2.1. Asprosin Nedir

Asprosin, 2016 yılında keşfedilen ve fibrilin-1 proteininin C-terminalinden türeyen yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Özellikle beyaz yağ dokusundan salınan bu hormon, açlık durumunda karaciğeri hedef alarak glikoz salınımını uyarmakta ve dolaşımdaki glikoz düzeylerini artırmaktadır.(165). Ayrıca asprosin, merkezi sinir sisteminde hipotalamik nöronları etkileyerek iştah uyarıcı (oreksijenik) etki göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle asprosin, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi enerji metabolizması ile ilişkili durumlarda önemli bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilmiştir.(166).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Asprosinin inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili süreçlerde rolü, RA ve ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlarda potansiyel etkilerinin araştırılmasını önemli kılmaktadır.

2.2.2. Asprosin'in Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Hastalıklarla Olası İlişkisi

Romatoid artrit (RA), kronik sistemik inflamasyonla karakterize otoimmün bir hastalıktır. RA'da eklem hasarının yanı sıra, inflamasyonun tetiklediği metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar hastalık yükünü artırır. Artmış sitokinler (TNF-α, IL-6), insülin direnci ve endotelyal disfonksiyon RA'da ateroskleroz riskini yükseltir. Asprosin, enerji metabolizmasında rolünün yanı sıra inflamasyon ve kardiyometabolik hastalıklarda da etkili olup, inflamatuar belirteçleri ve oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir.(167). Ayrıca, asprosin düzeylerinin tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi durumlarda artmış olduğu gösterilmiştir.(168).

RA hastalarında serum asprosin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, asprosinin RA'daki rolünün araştırılması, hastalık mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi açısından önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.02.2024 tarihli ve 07 sayılı oturumunda alınan 78 numaralı kararı doğrultusunda etik onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Proje ID: 14013 numarası ile desteklenmiştir. Araştırmaya başlamadan önce tüm katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş; gönüllü katılım esasına göre sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma süresince, insan haklarını ve etik ilkeleri korumayı amaçlayan Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde hareket edilmiştir.

3.1. Araştırma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu araştırma, Ocak 2024 – Nisan 2025 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran bireyler üzerinde yürütülmüştür. Çalışma, 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Koleji / Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği) sınıflama kriterlerine göre romatoid artrit (RA) tanısı almış ve çalışma için yazılı onam vermiş, dahil edilme kriterlerini karşılayan 60 hasta ile yaş ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubunun serum Asprosin düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik planlanmış kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Tablo 9. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için
1. 45-65 yaş arası erkek ve kadın 2. 2010 ACR/EULAR(Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği) sınıflama kriterlerine göre tanı konulan RA hastaları 3. Çalışma için yazılı onam verebilen,
Sağlıklı kontrol grubu için:
1. 45-65 yaş arası erkek ve kadın 2. Önceden KVH tanısı almamış olan sağlıklı control bireyleri 3. Çalışma için yazılı onam verebilen

Tablo 10. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubu için:
1. Geçmişte herhangi bir KVH tanısı almış (miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı/reperfüzyon tedavisi, felç, geçici iskemik atak) olan hastalar. 2. RA dışında bilinen inflamatuar ve otoimmün hastalığın olması. 3. Bilinen mevcut ve tan almiş malignite bulunması, 4. ciddi böbrek hastalığı, ciddi karaciğer hastalığı tanısı almış 5. hamile ve emzirme döneminde olan hastalar
Sağlıklı kontrol grubu için:
1. Bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunması 2. Bilinen herhangi İnflamatuar ve otoimmün hastalık olması, 3. Geçmişte herhangi bir KVH tanısı almış (miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı/reperfüzyon tedavisi, felç, geçici iskemik atak) olan hastalar, 4. hamile ve emzirme döneminde olan hastalar

3.2. Araştırmanın Protokolü

Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlanma kriterleri gözden geçirilerek. 60 hasta (30 RA diyabetik ve 30 RA non-diyabetik) ve 30 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya alindı.Her bir katılımcıya çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve bilgilendirilmiş onam formu verildikten sonra çalışmaya alınmıştır.

Hastaların sosyodemografik verileri, klinik bilgileri (sigara, alkol kullanımı vs.), tıbbi öykünün incelenmesi, kişinin kendisinin bildirdiği ve fizik muayene yoluyla elde edilen klinik veriler kendi hazırladığımız sosyodemografik ve klinik veri formuna kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKI) vücut ağırlığı/boy2 (kg/m2) oranı olarak hesaplandı. Tüm kan örnekleri bir gecelik açlığın ardından sabah toplanacak. esr, crp,kreatinin, ürik asit, glukoz, lipid profili olarak total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) kolesterol, trigliseritler (TG), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) kolesterol seviyeleri ve tam kan hücresi sayımı hastanenin laboratuvarında ölçüldu. KVH risk değerlendirilmesi; Framingham risk skoru (FRS) kullanılarak 10 yıllık KVH riskini göstermektedir. Hesaplamaya 6 risk faktörü alınmaktadır: Cinsiyet,yaş, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik (veya diyastolik) kan basıncı (KB)ve sigara içimi. Hasta grubu diyabetik ve non diyabetik olacak şekilde

ikiye ayrıldı. Bunlardan non diyabetik RA olan hasta grubu ve kontrol grubu olarak totalde 60 hastanın Framingham risk skoru (FRS) kullanılarak 10 yıllık KVH risk oranı hesaplandı.Ve geriye kalan 30 kişiden oluşan diyabetik ve RA' lı olan hasta grubu içinde diyabetik hastalara özel Framingham risk skoru (FRS) kullanılarak 10 yıllık KVH risk oranı hesaplandı. sonuçlara göre , %20 ve %20'den fazla ise yüksek risk, %7.5 -19.9 arasında ise orta derece risk, %5 – 7.4 arasında ise borderline yani sınırda , %5 altında ise düşük risk olarak sınıflandırıldı.

İsviçre kardiyoloji topluluğu RA hastaları için mutlak KVH risk skorunun 1,5 ile çarpılmasını önermiştir . EULAR ise 1,5 kat değerlendirmesinin RF-CCP pozitif,10 yıldan fazla hastalık süresine sahip veya ekstraartikülar tutulumu olan RA hastaları için kullanılmasını önermiştir. Kullandığımız FRS hesaplama yöntemi DM tanısı olmayan hastalar için önerilmiştir.Biz bu çalışmada EULAR önerisini göz önunde bulundurarak, RA hasta grubundan usteki özelliklere sahip olan hastaları çıkartıp, FRS sonuçlarını 1.5 çarparak tekrar KVH risk oranını hesapladık.(169).

Asprosin ölçümü; Asprosin hormonu seviyeleri açlık, tokluk ve sirkadiyen ritim gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Bu nedenle literatürde kesin bir referans aralığı bulunmamaktadır. Seviyeleri açlıkla artar ve yemek yemeyle aniden düşer. Normal kilolu bireylerde serum Asprosin düzeyleri yaklaşık 8-16 nanogram/ml dir. Çalışmamızda bu değerleri referans aralığı olarak alınacak.(170). Çalışmada kullanılan kan örnekleri brakiyal venden alındı. Serum örnekleri yarım saat içerisinde ayrıldı ve NüveNF 1200® marka santrifüj cihazında 1200 g x 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve analiz gününe kadar -40°Cde muhafaza edildi. Numuneler tamamlandıktan sonra Asprosin değerleri, insan Asprosini için enzim bağlantılı immünosorbent test kiti SEA332Hu (CloudClone Corp., Katy, Texas, Amerika Birleşik Devletleri) ile ELİSA yöntemi ile incelendi. Çıkan asprosin sonuçları ile hastalık aktivitesi ve KVH risk arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.3. Veri Toplama Gereçleri

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, VKİ (Vücut kitle indeksi), sosyoekonomik durum, hastalık süresi, RA aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar(DM, HT, KVH) ve bunların tedavilerine yönelik kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, RA tedavisinde kullandığı ilaçlar gibi klinik ve sosyodemografik bilgilerin araştırıldığı form görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.3.2. DAS-28(Disease Aktivity Score-28) Ölçeği

Romatoid artritte hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan DAS28 skoru, 28 eklem üzerinden hesaplanır. Bu değerlendirmede; şiş ve hassas eklem sayıları, ESH veya CRP düzeyi ile hastanın kendi bildirdiği global VAS skoru kullanılır. Elde edilen sonuca göre DAS28 ≤2,6 ise remisyon, 2,6–3,2 arası düşük, 3,2–5,1 arası orta ve ≥5,1 ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir.

3.3.3. HAQ(Healt Assessment Questionnaire) Skoru

Toplam sekiz sorudan oluşan bu ölçek, her bir sorunun 0 ile 3 arasında puanlandığı bir değerlendirme sistemidir. Katılımcının ilgili aktiviteyi rahatlıkla gerçekleştirebilmesi durumunda 0, hafif zorlanarak yapması halinde 1, belirgin zorlanma yaşaması durumunda 2 ve aktiviteyi hiç gerçekleştirememesi durumunda 3 puan verilir. Ölçekten elde edilen toplam skor, verilen puanların toplamının yanıtlanan soru sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Bu yöntem, bireyin genel işlevselliğini ve fiziksel kısıtlılık düzeyini rakamsal olarak değerlendirmeye olanak tanır.

3.3.4. CDAI (Clinical Disease Activity Index) Ölçeği

Aşağıda bulunan dört bileşenin toplanmasıyla elde edililen RA hastalığın aktivite ve şiddetini belirleyen bir ölçektir.

- Hassas eklem sayısı (28 eklem üzerinden)
- Şiş eklem sayısı (28 eklem üzerinden)
- Hastanın hastalıkla ilgili kendi değerlendirmesi (0–10 arasında VAS skoru)
- Hekimin hastalık aktivitesi değerlendirmesi (0–10 arasında VAS skoru)

CDAI'ye Göre Hastalık Aktivite Düzeyleri:

- ≤2,8 → Remisyon
- 2,9–10 → Düşük hastalık aktivitesi
- 10,1–22 → Orta hastalık aktivitesi
- >22 → Yüksek hastalık aktivitesi

3.3.5. SDAI (Simplified Disease Activity Index) Ölçeği

Romatoid artrit (RA) hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir başka skorlama sistemidir. CDAI'ye çok benzer, ancak laboratuvar verisi (CRP) içerdiği için biraz daha kapsamlıdır. SDAI Hesaplamasında Kullanılan Parametreler ; CDAI ' da olan parametreler yanısıra, CRP düzeyi (mg/dL) yani totalde beş parametrenin doğrudan toplanmasıyla elde edilir.

SDAI'ye Göre Hastalık Aktivite Düzeyleri:

- ≤3,3 → Remisyon
- 3,4–11 → Düşük hastalık aktivitesi
- 11,1–26 → Orta hastalık aktivitesi
- >26 → Yüksek hastalık aktivitesi

3.3.6. Framingham risk skoru (FRS) Ölçeği

Bu çalışmada, katılımcıların 10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KVH) risk düzeylerini belirlemek amacıyla Framingham Risk Skoru (FRS) kullanıldı. Skor hesaplamasında kullanılan veriler aşağıdaki yöntemlerle toplanmıştır:

- Yaş ve cinsiyet
- Sistolik Kan basıncı ölçümü:
- Lipid profili (total kolesterol ve HDL kolesterol): 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinden laboratuvar analizleriyle elde edilmiştir.mg/dl 'e göre yazılmıştır.
- Sigara kullanımı
- HbA1c (3aylık kan şekeri göstergesi) ,diyabetik RA hasta grubu için kullanıdı. mg/dl 'e göre yazılmıştır
- Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı) : böbreklerin kanı ne kadar iyi süzdüğünü gösteren bir ölçümdür. (ml/dk). Kreatinin Bazlı Tahmini GFR (eGFR) Formülü kullanıldı.

Elde edilen sonuçlara göre %20 ve %20'den fazla ise yüksek risk, %7.5 -19.9 arasında ise orta derece risk, %5 – 7.4 arasında ise borderline yani sınırda , %5 altında ise düşük risk olarak sınıflandırıldı.

3.3.7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma projesi hakkında katılımcıları verilerinin ne amaçla, hangi koşullarla kullanılacağı konusunda ve çalışma hakkında bilgilendirmek amacıyla hazırlanan katılımcıların beyanını içeren formdur. Etik araştırma ilkeleri gereği, çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcıların bu formu okuyarak sözlü ve yazılı onam vermeleri sağlanır.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya katılan gönüllülerden kan örnekleri 5 cc'lik jelli biyokimya tüplerine alınarak tıbbi biyokimya laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarda pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletilen tüpler 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri ependorflara alınarak alikotlandı. Alikotlanan tüm numuneler çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Çalışma günü analizden hemen önce dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözdürüldü. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Tüm standartlar, kontroller, kitler ve numuneler kullanmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Örneklerinin tümü aynı gün ve standart laboratuvar metotlara göre çalışıldı.

3.5. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum örneklerine ait asprosin düzeyleri Human Asprosin ELİSA Kit (Katalog No: FY-EH1292S, Wuhan Feiyue Biotechnology Co Ltd, Wuhan, China) kullanılarak üreticinin önerdiği standart protokole göre BIO-TEK marka ELİSA okuyucu cihazında (PowerWave XS, BİOTEK, USA) Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. Testin intra-assay ve inter-assay %CV değerleri sırasıyla <5% ve <8%'idi.Ayrıca Serum asprosin ve ESH ve CRP , ve RA hastaların eklem muayenesi ,günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü ve yapıldı.

Serum CRP, HDL kolesyerol, LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol ve glukoz düzeyleri, Beckman Coulter AU-5800 cihazında (Beckman Coulter Inc., Brea ABD) spektrofotometrik yöntemler ile analiz edildi. Eritrosit Sedimantasyon Hızı, EDTA içeren tüpler kullanılarak Westergren yöntemine göre otoanalizörde (Starrsed interrliner, ESR Analyser Unit, Mechatronics,Netherlands) çalışıldı. HbA1C düzeyleri ise Hemoglobin otoanalizöründe(Lifotronic Tecnology Co., Ltd, Shenzhen, China) HPLC yöntemine göre çalışıldı. Ayrıca açlık kan şekeri ve total kolestrol, HDL , HbA1C düzeyleri, Framingham risk skoru (FRS) hesaplması için günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma İstatistiksel analizler SSPS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ,Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum.-maximum, sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile incelendi Normal dağılım

göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken bağımsız örneklerde T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken one way Anova testi ve gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesini belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Pearson ve Spearman korelasyon testlerinden faydalanıldı. Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve 'cut off' değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olan 'ROC'eğrisi kullanıldı.P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi

Korelasyon ve Regresyon Analizleri

Serum asprosin düzeyinin bağımsız bir prediktör olup olmadığını incelemek amacıyla çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

RA ve kontrol grubunun boy, kilo ve vücut kitle indeksleri tablo 11 'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun boyu hastalara kıyasla anlamlı derecede uzundu. Ancak grupların kilo ve vücut kitle indeksleri birbirine benzerdi.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 55.05±5.0 yıl iken, kontrol grubunun 53.10±5.89 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması birbirine benzerdi (p=0.104). Hastaların 48'i (%80) kadın, 12'si (%20) erkek iken, kontrol grubunun 14'ü (%46.7) kadın iken, 16'sı (%53.3) erkek idi. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı birbirinden farklıdır (p=0.001). Hastaların 16'sı (%26.7) sigara içerken , kontrol grubunun 15'i (%50) sigara içmekteydi. Grupların sigara içme dağılımı birbirinden farklılık göstermekteydi (p=0.028).

Hastaların RA başlama yaş ortalaması 43.82±8.35 yıl, RA tanısı alma yaş ortalaması 45.47±7.60 yıl ve hastalık süresinin ortalaması 9.70±6.12 yıl idi..

Hastaların 15'inde (%25) ANA negatif iken, 16'sında (%26.7) bir pozitif (+), 14'ünde (%23.3) iki pozitif (++), 10'unda (%16.7) üç pozitif (+++) ve 5'inde (%8.3) dört pozitif(++++) idi. Kontrol grubunun 12'sinde (%40) negatif iken,17'sinde (%56.7) bir pozitif (+) ve 1 kişide (%3.3) iki pozitif (++) idi. Grupların ANA pozitifliği total olarak değerlendirildiğinde hastaların 45'i (%75), kontrol grubunun ise 18'i (%60) ANA pozitifliğine sahipti. Grupların ANA pozitiflik düzeyi birbirine benzerdi (p=0.143).

Gruplar total olarak değerlendirildiğinde sigara içenlerin asprosin düzeyi 27.76±10.03 iken, sigara içmeyenlerin asprosin düzeyi 27.94±8.73 idi ve sigara içenlerle içmeyenlerin asprosin düzeyleri birbirine yakındı (p=0.929). Hasta grubunda sigara içenlerin asprosin düzeyi 31.23±11.08 , sigara içmeyenlerin ise 29.81±8.45 idi. Hasta grubunda sigara içenlerle sigara içmeyenlerin asprosin düzeyleri benzerdi (p=0.599). Kontrol grubunda sigara içenlerin asprosin düzeyleri 24.05±7.45, sigara içmeyenlerin ise 22.45±7.30 idi. Kontrol grubunda sigara içenlerle sigara içmeyenlerin asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.556).

Gruplar total olarak değerlendirildiğinde sigara içenlerin framingham skoru medyan düzeyi 8.5 (3.3-29) iken, sigara içmeyenlerin framingham skoru medyan düzeyi 5.5 (0.5-25.3) idi ve sigara içenlerin framingham skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0.003). Hasta grubunda sigara içenlerin framingham skoru medyan düzeyi 11.35 (3.3-29), iken, sigara içmeyenlerin framingham skoru medyan düzeyi 6.85 (0.5-25.3) idi ve sigara içenlerin framingham skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=005). Kontrol grubunda sigara içenlerin framingham skoru medyan düzeyi 5.8 (3.4-13), iken, sigara içmeyenlerin framingham skoru medyan düzeyi 2.3 (1.1-11) idi ve sigara içenlerin framingham skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=001).

Hastaları diyabet olanlar ve diyabet olmayanlar olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, diyabet olanların asprosin düzeyi 29.23±7.89 iken, diyabet olmayanların asprosin düzeyi 31.15±10.30 idi. Hasta grubunda diyabet olanlarla olmayanların asprosin düzeyleri benzerdi (p=0.419). Hasta grubunda diyabet olanların framingham skor düzeyi 13.13±6.25 iken,5.74±3.87 idi. Diyabet olanların framingham skoru, diyabet olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p<001).

Hastaları hipertansiyon olanlar ve hipertansiyon olmayanlar olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, hipertansiyonu olanların asprosin düzeyi 29.70±9.42, hipertansiyon olmayanların ise 30.83±8.92 idi. Hasta grubunda hipertansiyon olanlarla olmayanların asprosin düzeyleri benzerdi (p=0.640). Hasta grubunda hipertansiyon olanların framingham skor medyan düzeyi 9 (1.4-29) iken, hipertansiyon olmayanların ise 6.7 (0.5-25.3) idi. Hipertansiyon olanlarla olmayanların framingham skoru birbirine yakındı (p=066).

RA'ya hastaların 30'unda (%50) DM, 34'ünde (%56.7) HT, 7'sinde (%11.7) kalp damar hastalıkları, 9'unda (%15) astım ve 2'sinde (%3.3) KOAH eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda ise bu ek rahatsızlıklar görülmemekteydi. Hastaların sistolik tansiyon medyan düzeyi 87mmHg (60-110) ve diyastolik tansiyon medyan düzeyi 140 mmHg (100-190) idi. Kontrol grubunun sistolik tansiyon medyan düzeyi 75 mmHg (60-100) ve diyastolik tansiyon medyan düzeyi 120 mmHg (100-140) idi.

Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$ her ikisi için).

Tablo 11. Grupların boy, kilo ve vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n=60)	Kontrol (n=30)	P*
Boy (cm)	162.15±7.64	166.67±10.33	**0.021**
Kilo (kg)	79.7±14.06	80.97±13.66	0.685
BMI	29.84±6.54	29.27±4.85	0.675

BMI=Body mass index(Beden kitle indeksi), Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. *: Student t testi

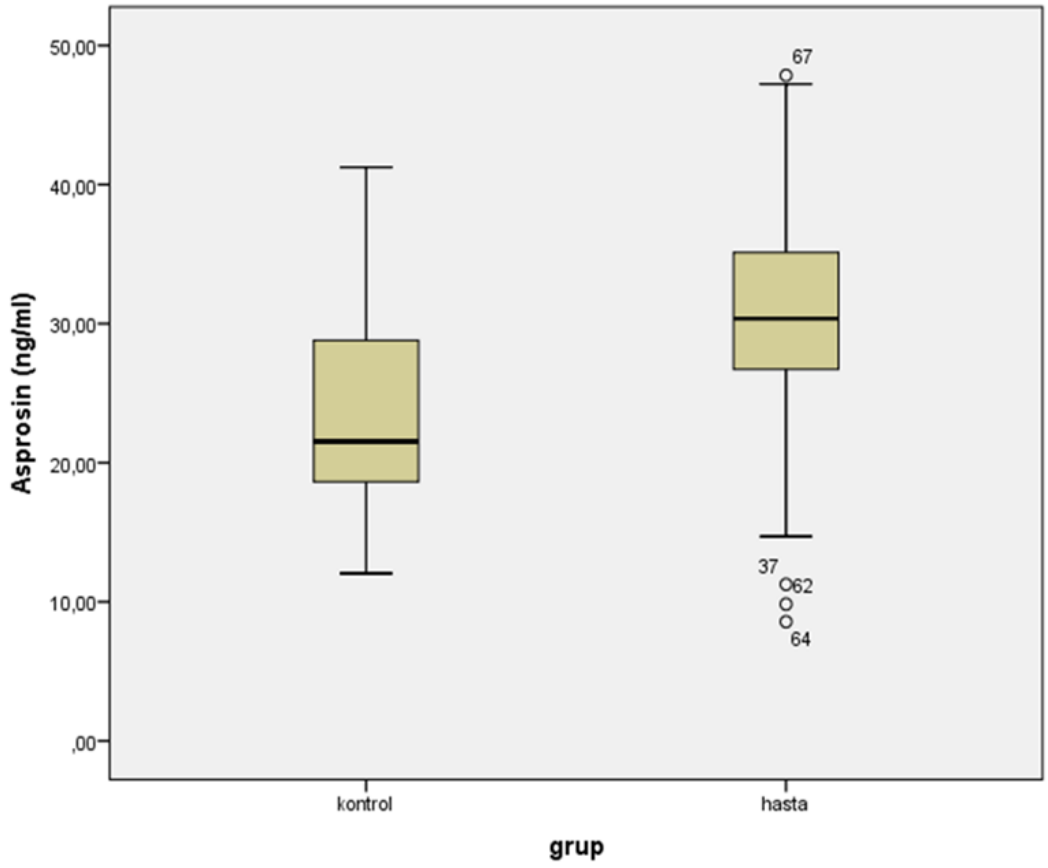
Hastaların laboratuvar testleri tablo 12'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri, WBC, nötrofil ve lenfosit düzeyleri birbirine benzerdi. Hastaların HbA1c, CRP, anti-CCP, sedim, RF, monosit ve platelet düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 12. Grupların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması

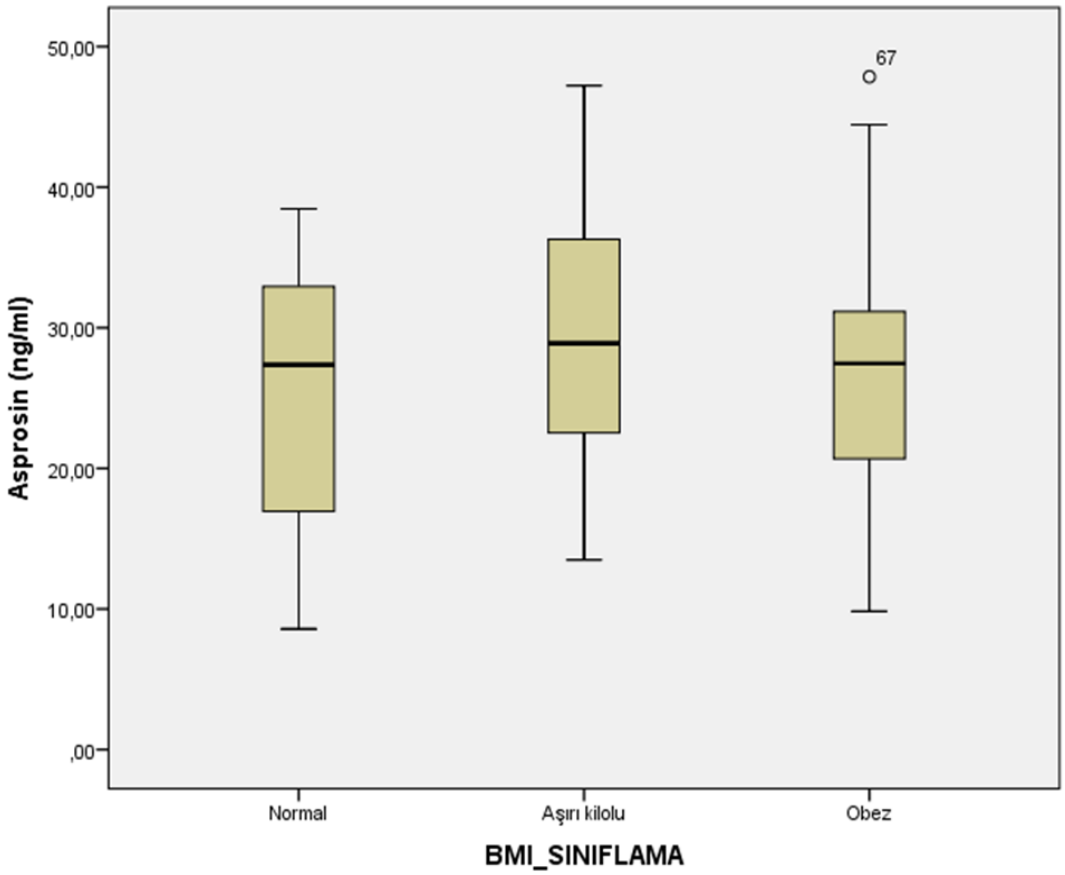
	Hasta (n=60)	Kontrol (n=30)	P
Total kolesterol (mg/dl)	199.62±40.22	208.43±38.81	0.324*
HDL kolesterol (mg/dl)	52.98±14.41	54.47±13.83	0.640*
FBS (mg/dl)	89.50 (66-320)	87 (54-202)	0.134**
HbA1c(%)	6 (4.6-10.8)	5.5 (4.7-6.4)	**0.002****
CRP (mg/l)	6.5 (0-98)	3 (1-22)	**<0.001****
Anti-CCP (EU/mL)	195 (1-1000)	4.2 (1-216)	**<0.001****
ESH (mm/h)	18.5 (3-59)	10.5 (3-28)	**0.007****
RF (u/ml)	51.5 (7-217)	11 (1-20)	**<0.001****
WBC (per/microliter)	7795 (4940-69100)	7140 (4560-12120)	0.125**
Lenfosit (per/microliter)	2275 (1060-17900)	2270 (1320-3850)	0.841**
Monosit (per/microliter)	590 (360-1100)	545 (270-760)	**0.035****
Nötrofil (per/microliter)	4430 (2000-12610)	4015 (2470-8750)	0.419**
Platelet (per/ul)	302833.33±79.866,03	273133.33±48886.03	**0.032***

Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maximum) olarak verildi. *:p :Student t testi, **p: Mann Whitney U testi.FBS =Fasting blood suger(açlık kan şekeri), RF=Romatoid Faktör, Anti-CCP=Anti-siklik sitrülinize peptit,ESH =Eritrosit sedimantasyon hızı,CRP= C-reaktif protein, WBC = White blood count(beyaz küre sayısı), HbA1c= glikozile hemoglobin,

Hastaların asprosin düzeyleri 30.19±9.15 (ng/ml) iken, kontrol grubunun asprosin düzeyi 23.25±7.29 (ng/ml) idi (şekil 5). Hastaların asprosin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p<0.001).Hasta ve kontroller vücut kitle indeksine göre normal kilolu (n=11), aşırı kilolu (n=42) ve obez (n=37) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Normal kilolu olanların asprosin düzeyleri 25.42±10.23, aşırı kilolu olanların asprosin düzeyleri 29.38±9.56 ve obez olanların asprosin düzeyleri 26.90±8.25 idi. Vücut kitle indeksine göre gruplandırılan katılımcıların asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi (p=0.312) (şekil 6).



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum asprosin düzeylerinin box-plot grafiği ile gösterimi



Şekil 9. BMI'ya göre sınıflandırılan hasta ve kontrollerin serum asprosin düzeylerinin box-plot grafiği ile gösterimi

Hastaların DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarının ortalaması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarının değerleri gösterilmiştir.

Ölçekler	Şiddet Sınıflaması	Sayı (n)	Düzey
DAS28 CRP	Remisyon	10	1.73±0.21
	Düşük	22	2.58±0.37
	Orta	24	3.97±0.47
	Yüksek	4	5.49±0.46
DAS28 ESH	Remisyon	14	2.11±1.17
	Düşük	19	2.79±0.35
	Orta	22	4.08±0.49
	Yüksek	5	5.69±0.65
CDAI	Remisyon	11	1.73±0.61
	Düşük	18	5.86±2.26
	Orta	23	14.65±2.68
	Yüksek	8	29.25±6.40
SDAI	Düşük	17	7.52±1.96
	Orta	27	18.35±4.28
	Yüksek	16	44.23±20.38

DAS-28 CRP= Validation of the 28 joint disease activity score,CRP ye göre hesaplanmış, DAS-28 ESH = Eritrosit sedimantasyon hızına göre hesaplanmış Validation of the 28 joint disease activity score, CDAI=Clinical disease activity indexes, SDAI=Simple Disease activity indexes ,Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarına göre hastalık aktivitesi sınıflandırılan hastaların asprosin düzeyleri tablo 14'de verilmiştir. DAS28 CRP, DAS28 ESR ve CDAI ölçeklerinde yüksek düzeyde hastalık aktivitesi olan hasta sayısı az olduğu için orta ve yüksek düzeyde hastalık aktivitesi olan hastalar birleştirilmiştir. Her 4 ölçekte de hastalık şiddeti arttıkça asprosin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tablo 14. DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarına göre hastalık aktivitesi sınıflandırılan hastaların asprosin düzeylerinin karşılaştırılması

Ölçekler	Şiddet Sınıflaması	Sayı	Asprosin	P
DAS28 CRP	Remisyon	10	27.92±11.88	0.662*
		22	30.17±8.23	
	Düşük	28	31.02±8.97	
	Orta-yüksek			
DAS28 ESH	Remisyon	14	30.62±8.56	0.968*
		19	29.79±8.77	
	Düşük	27	30.24±9.98	
	Orta-yüksek			
CDAI	Remisyon	11	26.62±9.90	0.337*
		18	31.68±9.19	
	Düşük	31	30.59±8.82	
	Orta-yüksek			
SDAI	Düşük	17	29.13±10.22	0.680*
		27	29.87±10.12	
	Orta	16	31.86±5.96	
	Yüksek			

DAS-28 CRP= Validation of the 28 joint disease activity score,CRP ye göre hesaplanmış, DAS-28 ESH = Eritrosit sedimantasyon hızına göre hesaplanmış Validation of the 28 joint disease activity score, CDAI=Clinical disease activity indexes, SDAI=Simple Disease activity indexes ,Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.
Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.*p:One way Anova

Hastaların asprosin düzeyleri ile BMI, DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI, SDAI, Framingham risk skor, RF, Anti-CCP ve sedim değerleri arasındaki ilişki tablo 15'de verilmiştir.Asprosin düzeyleri ile BMI arasında zayıf , anlamsız ve negatif yönde bir korelasyon vardı .Ancak asprosin düzeyleri ile DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI, SDAI, Framingham, RF, Anti-CCP ve sedim düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamsız ve zayıf bir korelasyon vardı (şekil 7,8,9,10,11,12).

Tablo 15. Hastaların asprosin değerleri ile BMI, DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI, SDAI, Framingham risk skor, RF, Anti-CCP ve sedim değerleri arasındaki ilişki

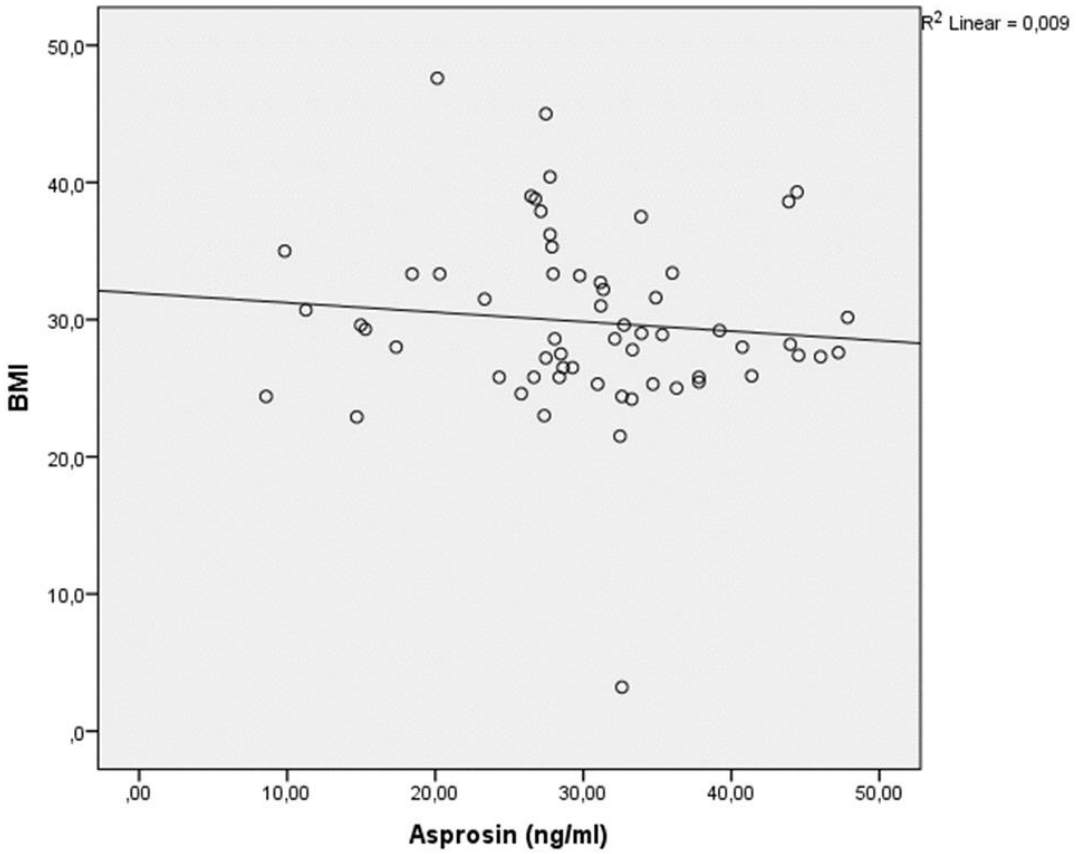
	Asprosin (ng/ml)	
	r	p
BMI	-0.097	0.463
DAS28 CRP	0.138	0.291
DAS28 ESR	0.103	0.436
CDAI	0.178	0.174
SDAI	0.125	0.343
Framingham	0.102	0.437
RF	0.116	0.379
Anti-CCP	0.033	0.807
Sedim	0.031	0.812

BMI=Body mass index(Beden kitle indeksi), RA=Romatoid artrit, RF=Romatoid Faktör, Anti-CCP=Anti-siklik sitrülinize peptit, DAS-28= Validation of the 28 joint disease activity score, CDAI=Clinical disease activity indexes, SDAI=Simple Disease activity indexes, Framingham=10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KVH) risk düzeylerini belirteçi, Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.*p:One way Anova

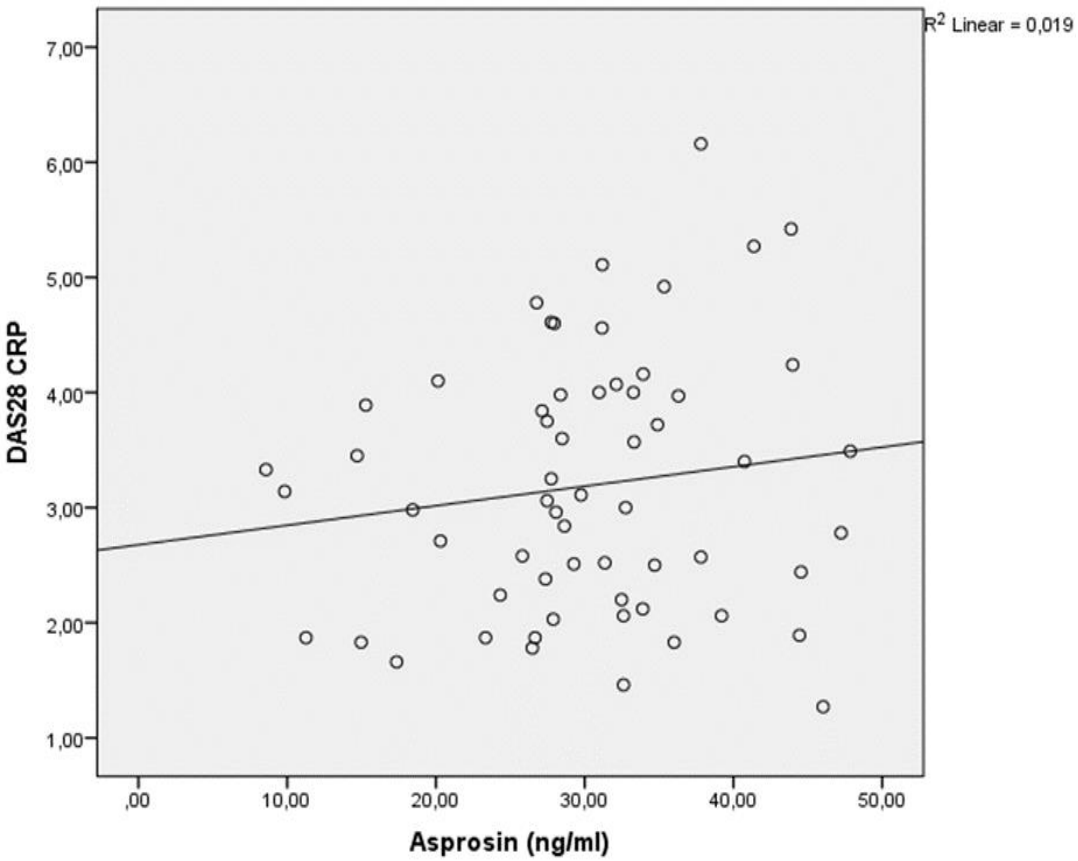
Hastaların asprosin değerleri ile diğer çalışmada kullanılan değişkenler arasındaki ilişki r:korelasyon katsayısını kullanarak hesaplandı.

Tablo 16. r:korelasyon katsayısı değerleri

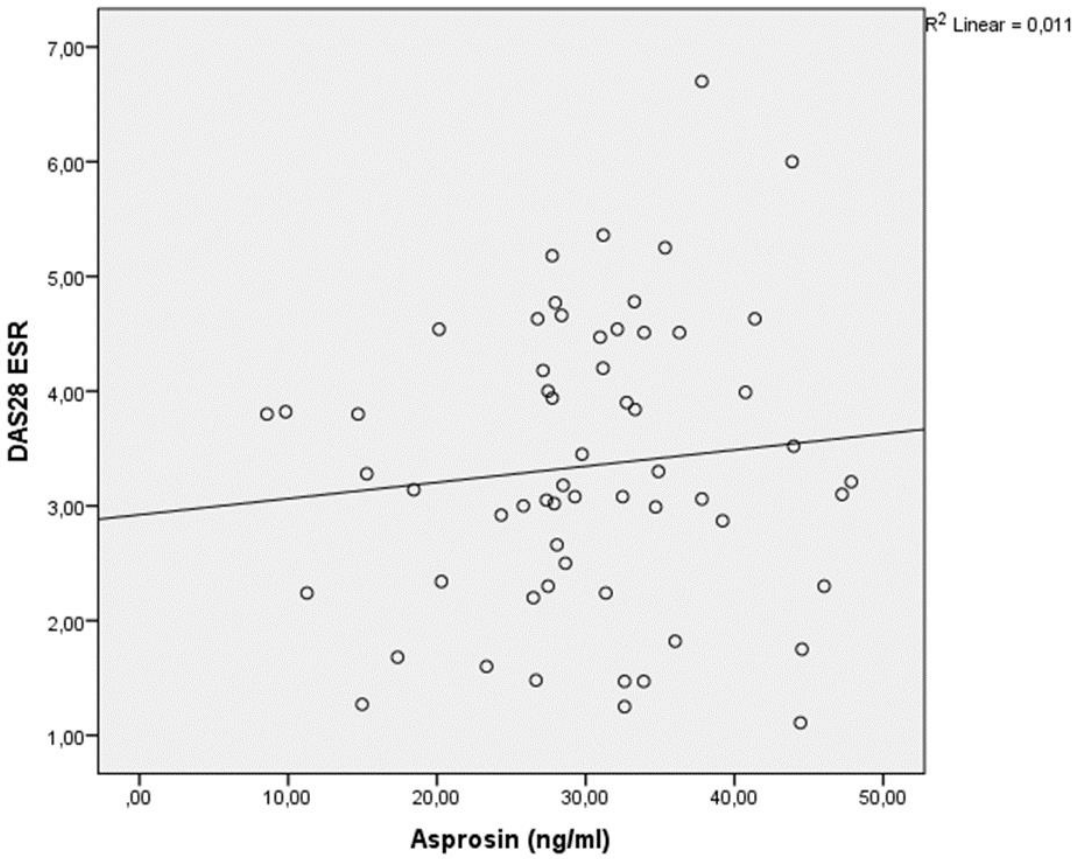
r (korelasyon değerleri)	
0.00-0.25	Çok Zayif
0.26-0.49	Zayif
0.50-0.69	Orta
0.70-0.89	Yüksek
0.90-1.00	Cok Yüksek



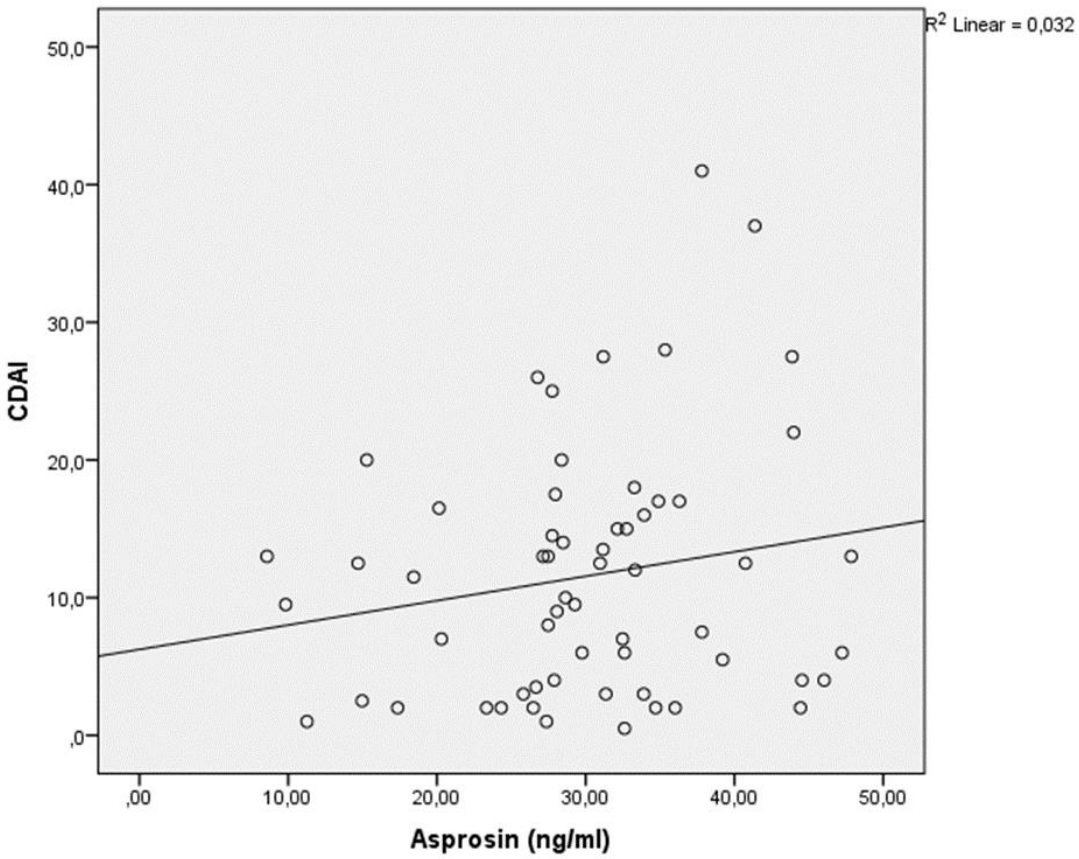
Şekil 10 . Asprosin düzeyleri ile BMI arasındaki korelasyon



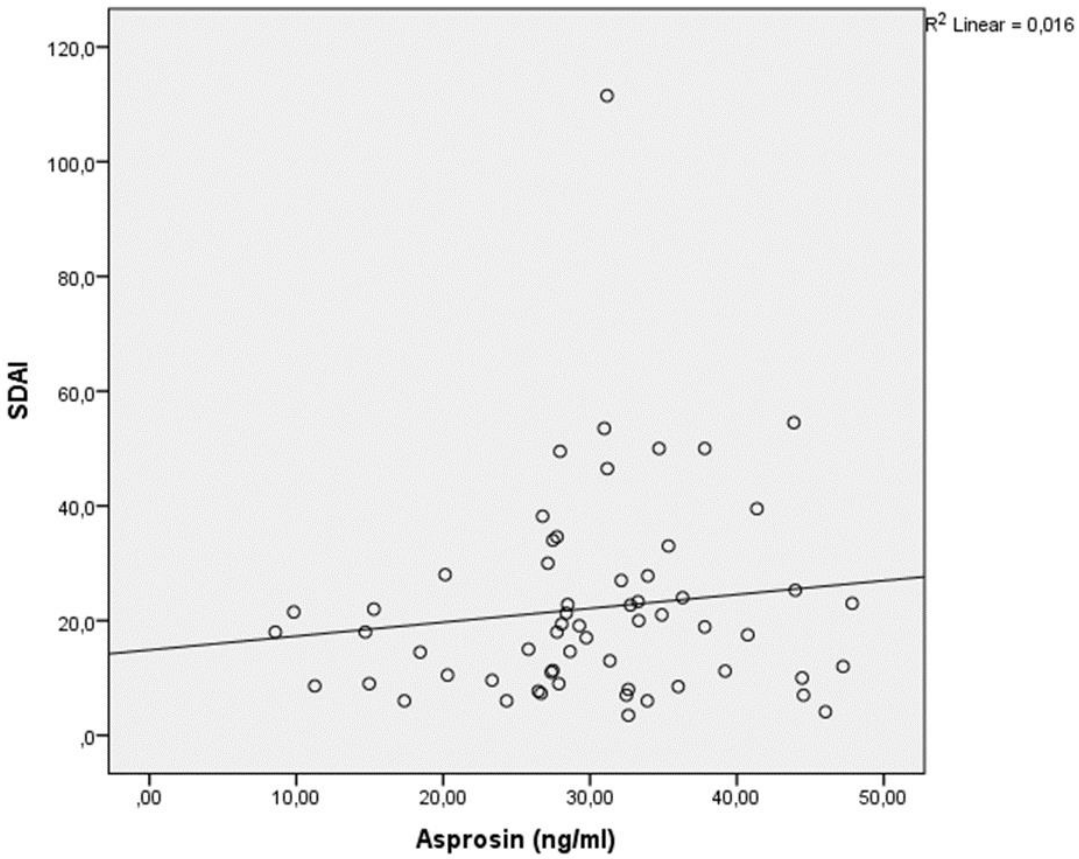
Şekil 11 . Asprosin düzeyleri ile DAS28 CRP arasındaki korelasyon



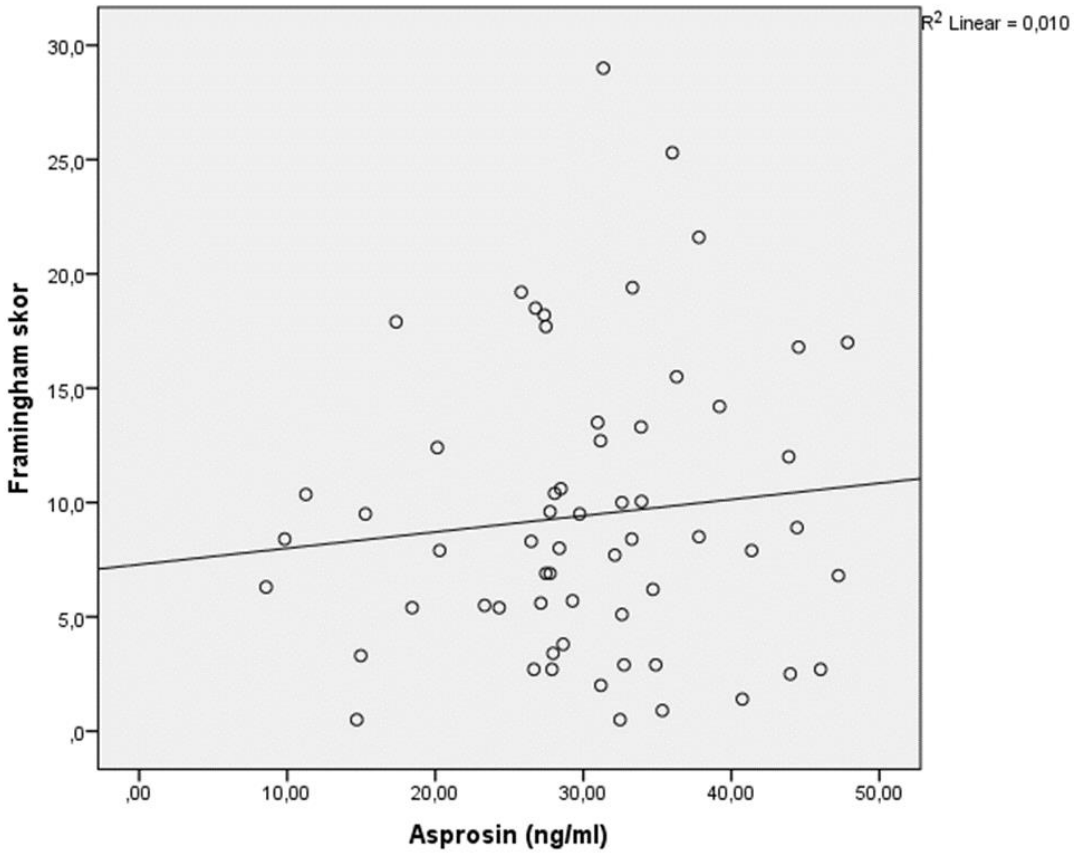
Şekil 12 . Asprosin düzeyleri ile DAS28 ESR arasındaki korelasyon



Şekil 13 . Asprosin düzeyleri ile CDAI arasındaki korelasyon



Şekil 14 . Asprosin düzeyleri ile SDAI arasındaki korelasyon



Şekil 15 . Asprosin düzeyleri ile Framingham risk skor değerleri arasındaki korelasyon

Hastaların Framingham skor sonuçlarına göre 14 (%23.33) kişi düşük düzeyde, 11 (%18.33) kişi sınır düzeyde ,32 (%53.33)kişi orta düzeyde ve 3 (%5)kişi yüksek düzeyde riske sahipti. Kontrol grubunda ise yüksek düzeyde riske sahip katılımcı bulunmamakla beraber,18 (%60) kişi düşük düzeyde, 6 (%20) kişi sınır düzeyde ve 6 (%20) kişi orta düzeyde riske sahipti.Hastaların Framingham risk skor ortalaması 9.44±6.36 iken kontrol grubunun skor ortalaması 5.16±3.58 idi. Hastaların risk skorlaması kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

.Framingham risk skorlamasına göre gruplandırılan hasta ve kontrollerin serum asprosin düzeyleri tablo 6'da verilmiştir. Hasta grubunda orta ve yüksek düzeyde riske sahip katılımcılar birleştirilirken, kontrol grubunda ise sınır ve orta düzey riske sahip olan katılımcılar birleştirilmiştir. Framingham risk düzeyi arttıkça hasta ve kontrollerin asprosin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir.

Tablo 17. Framingham risk skoruna göre gruplandırılan hastaların serum asprosin düzeylerinin değerlendirilmesi

Gruplar	Framingham risk skor sınıflaması	Sayı	Asprosin (ng/ml)	P
Hasta	Düşük Borderline Orta-yüksek	14 11 35	31.3±9.17 27.35±9.69 30.64±9.06	0.516*
Kontrol	Düşük Borderline-orta	18 12	21.53 (12.05-41.24) 23.27 (18.63-35.1)	0.310**

Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maximum) olarak verildi. *: One way Anova , **p: Mann Whitney U testi.

Hastaların asprosin düzeyleri biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki tablo 18 de gösterilmiştir. Asprosin ile total kolesterol, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde, anlamsız bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca asprosin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında ise negatif yönde, düşük düzeyde ve anlamsız bir ilişki tesbit edilmiştir. (şekil 16,17,18,19)

Tablo 18. Hastaların asprosin değerleri ile biyokimyasal belirteçleri ve framingham skoru arasındaki ilişki

	Asprosin (ng/ml)	
	r	p
Total kolesterol	0.110*	0.404
HDL kolesterol	-0.142*	0.279
HbA1c	0.08**	0.543
Kan şekeri	0.02**	0.877

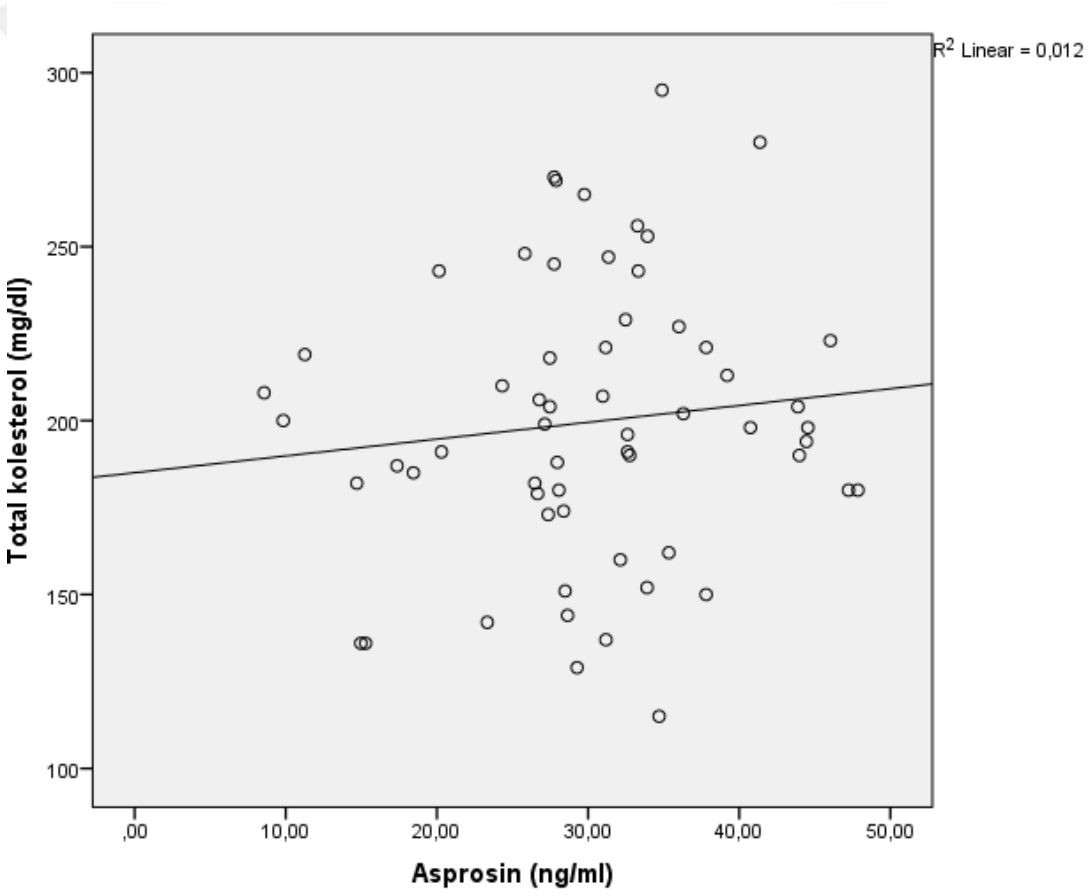
*r:pearson korelasyon katsayısı, **r: spearman korelasyon katsayısı

RA hastaları ANA pozitiflik durumuna göre gruplandırıldığında, ANA pozitif olan RA hastaları ile ANA negatif olan RA hastalarının serum asprosin düzeyleri benzerdi. Ayrıca hastaların DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skor düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.(tablo19).

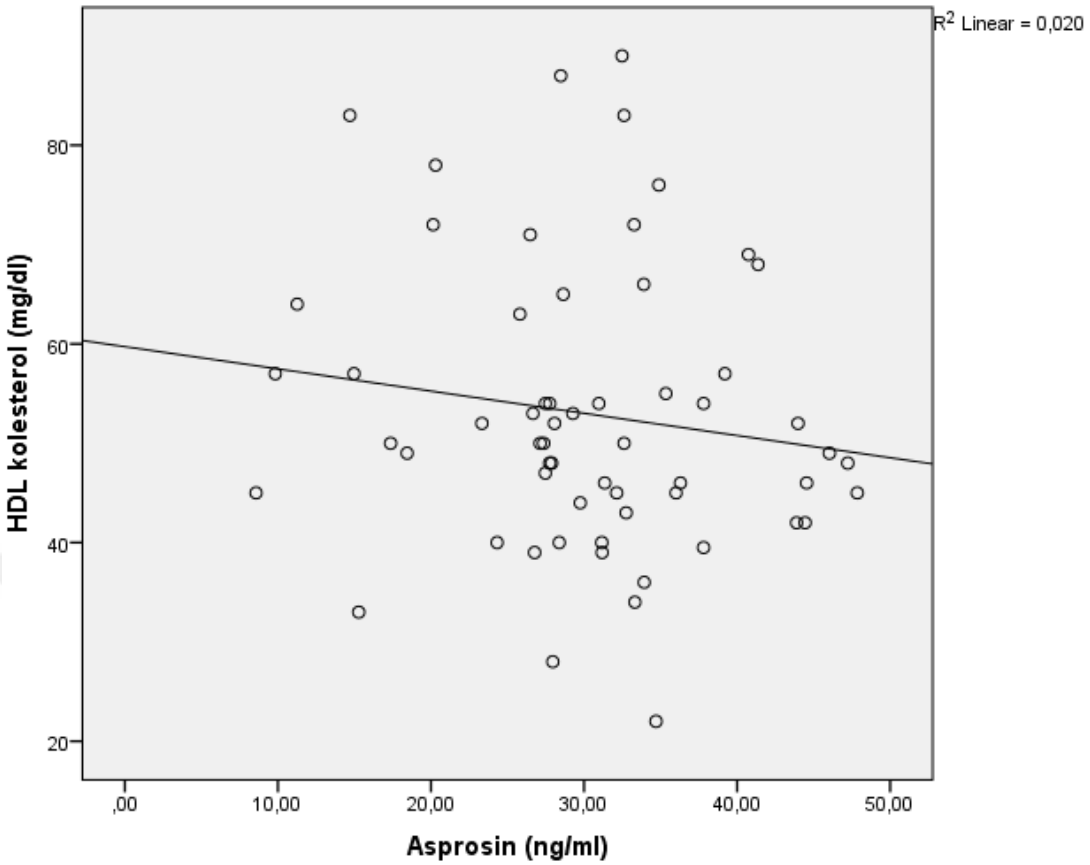
Tablo 19. ANA pozitifliğine göre gruplandırılan RA olgularının serum asprosin ile DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI ölçek skorlarının karşılaştırılması

	ANA (+) (n=45)	ANA(-) (n=15)	P
Asprosin (ng/ml)	30.55±9.36	29.11±8.69	0.600*
Das28 CRP	3.21±1.16	3.13±1.02	0.821*
DAS 28 ESR	3.39±1.25	3.22±1.33	0.649*
CDAI	11.84±9.53	10.83±7.99	0.713*
SDAI	18 (4.1-111.5)	19.4 (3.5-50)	0.682**

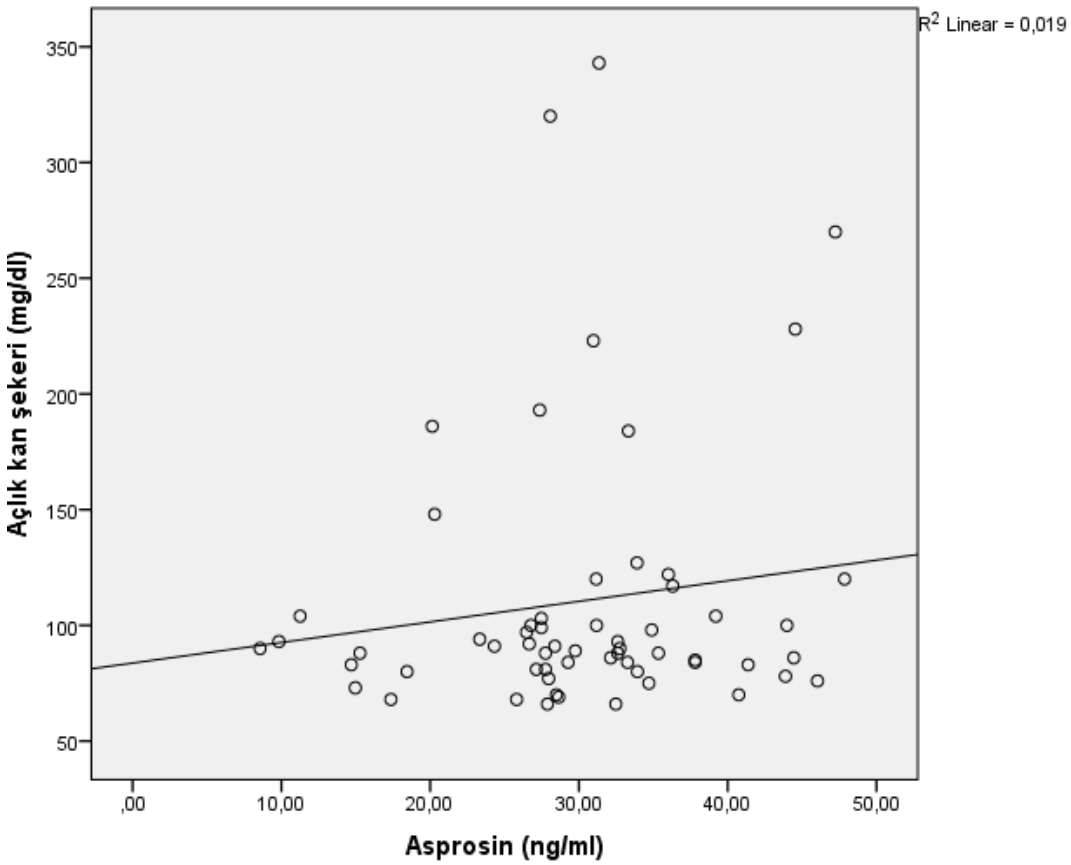
Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maximum) olarak verildi. *:p :Student t testi, **p: Mann Whitney U testi.



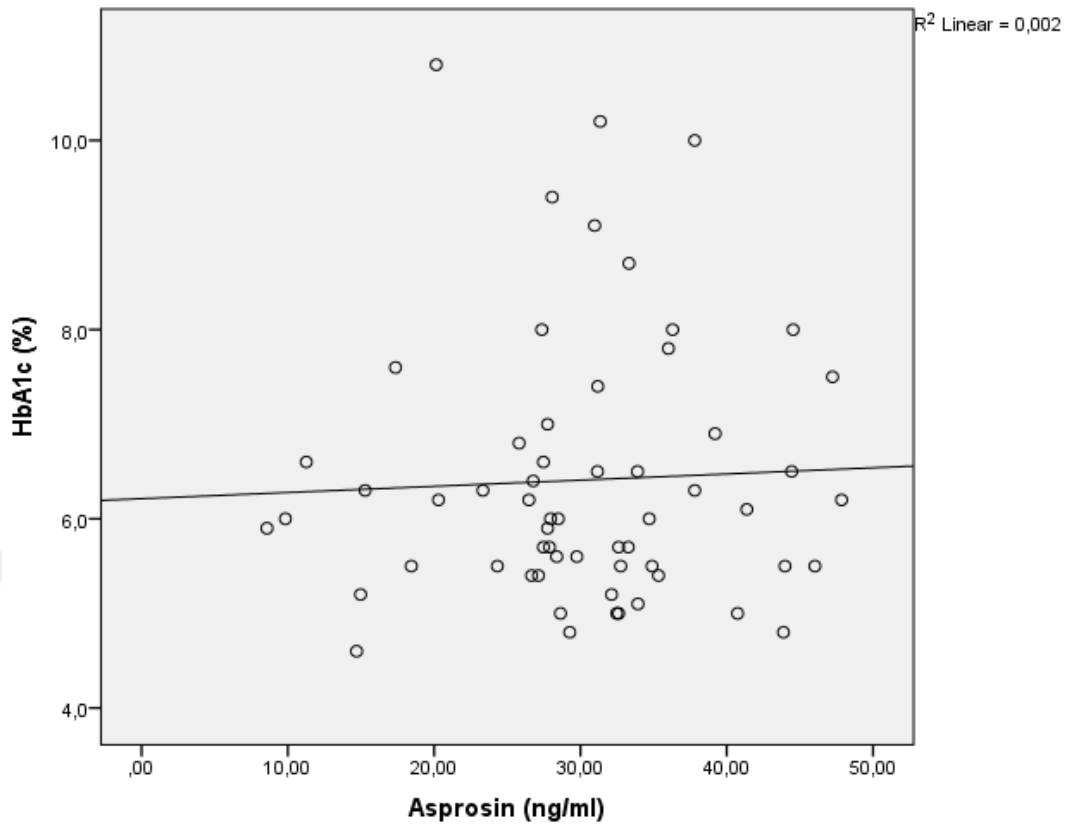
Şekil 16 . Asprosin düzeyleri ile total kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 17 . Asprosin düzeyleri ile HDL kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 18 . Asprosin düzeyleri ile Açlık kan şekeri (mg/dl) arasındaki korelasyon



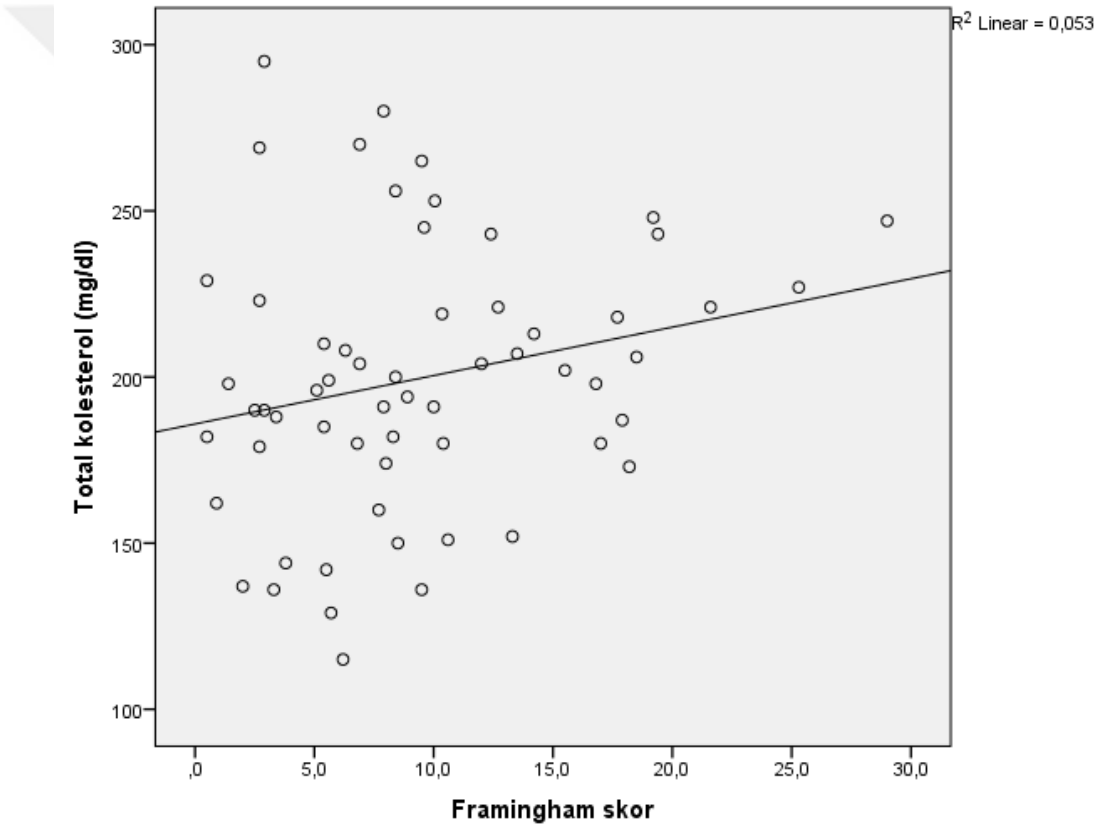
Şekil 19 . Asprosin düzeyleri ile HbA1c(%) arasındaki korelasyon

Hastaların framingham skor değerleri ile lipid paneli, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri arasındaki ilişki tablo 20'de verilmiştir. Framingham skor değeri ile HDL kolesterol arasında düşük düzeyde, negatif yönde ve anlamsız bir ilişki, total kolesterolle ise pozitif yönde, düşük düzeyde ve anlamsız bir ilişki mevcuttu. Bununla birlikte framingham skor değeri ile HbA1c ve açlık kan şekeri arasında orta düzeyde, pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki bulundu (şekil 20,21,22,23).

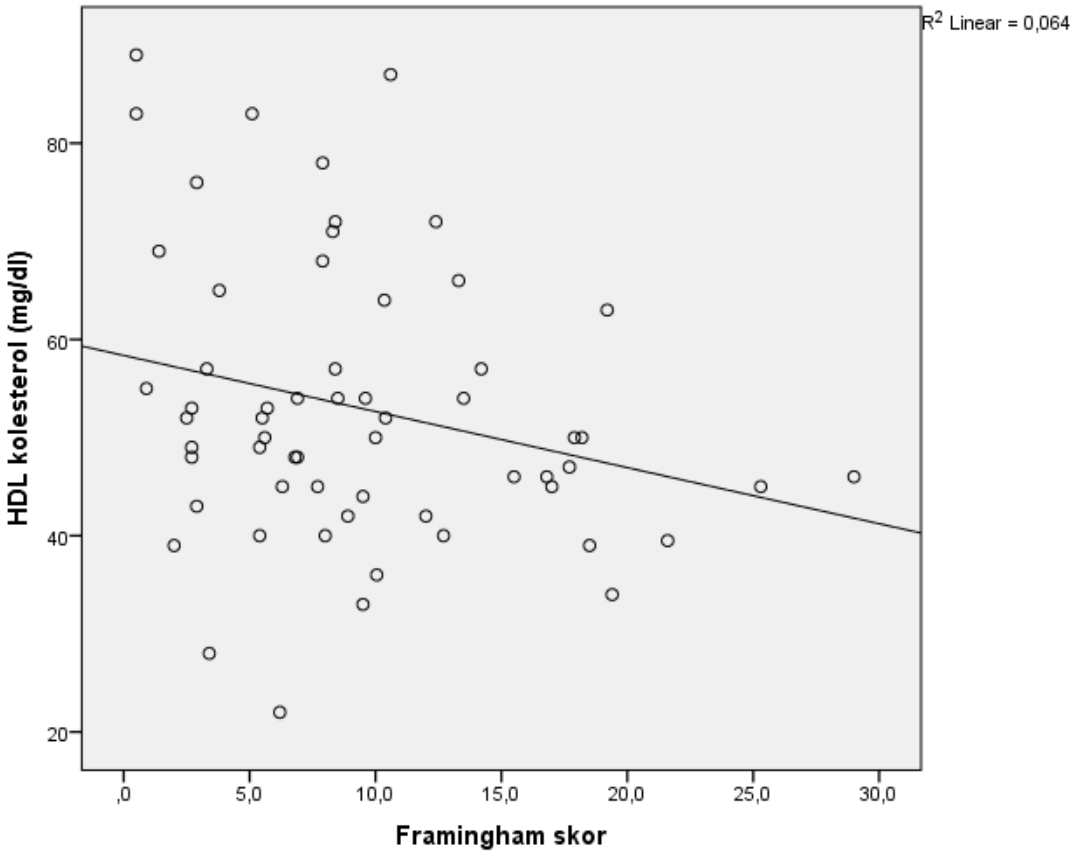
Tablo 20. Hastaların framingham skor değerleri ile lipid paneli, HbA1c ve açlık kan şeker düzeyleri arasındaki ilişki

	Framingham skor	
	r	p
Total kolesterol	0.230*	0.077
HDL kolesterol	-0.252*	0.052
HbA1c	0.437**	<0.001
Açlık kan şekeri	0.706**	<0.001

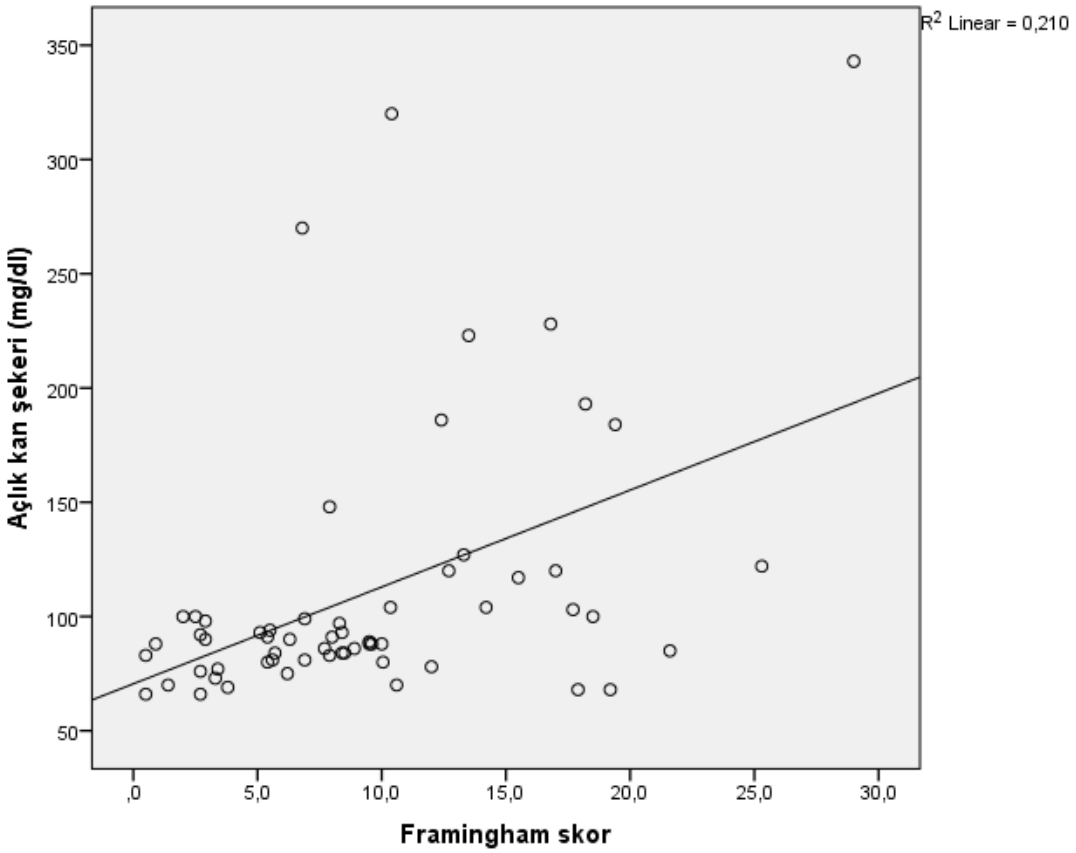
*r:pearson korelasyon katsayısı, **r: spearman korelasyon katsayısı



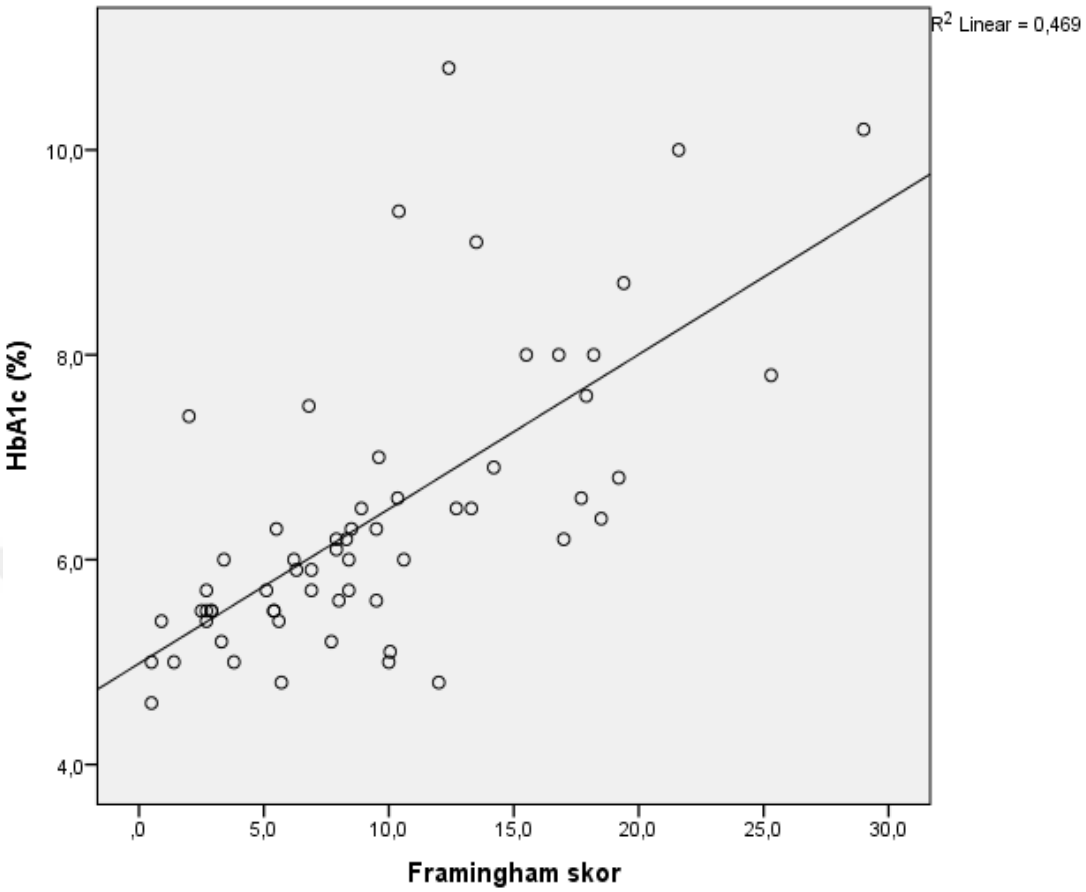
Şekil 20 . Framingham skor değerleri ile total kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 21 . Framingham skor değerleri ile HDL kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 22 . Framingham skor değerleri ile Açlık kan şekeri (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 23 . Framingham skor değerleri ile HbA1c(%) arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit, primer olarak eklemleri tutan, kıkırdak ve kemik hasarı yaparak deformitelere yol açan, eşlik eden eklem dışı tutulumlar ile önemli derecede morbiditeye neden olabilen kronik, inflamatuar, multisistemik, otoimmun bir hastalıktır.(1). RA hastalarında kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde birden fazla etken rol oynamaktadır. Bu etkenlerin bir kısmı değiştirilebilir risk faktörleri iken, bazıları bireyin kontrolü dışında gelişmektedir. RA'nın kendisi, vasküler endotelde yapısal bozulmalara neden olabilirken, kronik inflamasyona bağlı gelişen tromboz eğilimi, hastalık aktivitesine bağlı lipid metabolizmasındaki bozukluklar, kullanılan immünsupresif ilaçların yan etkileri ve bazı organ sistemlerinin tutulumu kardiyovasküler riski artıran başlıca nedenler arasında yer almaktadır.(171)**.** 2001 yılında OHARE ve SAHS kohortlarının verileri ile RA hastalarındaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite Del Rincon ve ark. tarafından araştırılmış ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin RA'daki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi tek başına açıklayamadığı ve RA'nın başlı başına bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(172).

Asprosinin, 2016 yılında keşfedilen ve özellikle açlık durumunda beyaz yağ dokusundan salınan ve karaciğer üzerinden glukoz üretimini uyararak kan şekeri düzeyini artıran bir adipokindir.(165). Başlangıçta asprosinin bir adipokin olarak glukoz metabolizmasında rol aldığı düşünülse de, Son yıllarda yapılan çalışmalar, yalnızca enerji metabolizması üzerinde değil, aynı zamanda inflamasyon, insülin direnci, iştah düzenlenmesi ve kardiyovasküler sistem üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu özellikleri nedeniyle asprosin, hem glukoz hem de lipid metabolizmasında merkezi bir düzenleyici rol üstlenmektedir ve obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkili biyobelirteçlerden biri olarak araştırılmaktadır.(168, 173, 174) .Ote yandan RA, sistemik inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalık olup, kronik inflamasyonun metabolik süreçleri derinden etkilediği bilinmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-α vb.) artışı, adipozin düzeylerinde değişikliklere neden olmakta; bu da enerji metabolizması, insülin duyarlılığı ve endotel fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır.

Asprosin'in de bu inflamatuvar ortamda artış göstermesi, onun yalnızca metabolik değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde de rol oynadığını düşündürmektedir.(175, 176).

Sonuç olarak, RA hastalarında artmış asprosin düzeylerinin, hem inflamasyon hem de kardiyometabolik bozuklukların ortak paydası olarak değerlendirilebileceği; bu hormonun, RA patogeneziyle ilişkili biyolojik süreçlerde aktif rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmaların daha ayrıntılı olarak aydınlatılması, asprosin'i gelecekte tedavi hedeflerinden biri haline getirebilir.

Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) hastalarında serum asprosin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgular, RA hastalarında serum asprosin düzeylerinin hastalık aktivite skorları [DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI ve SDAI] ile pozitif yönde ancak istatistiksel olarak anlamsız ve zayıf düzeyde korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Hastaların asprosin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Benzer şekilde, asprosin düzeyleri ile Framingham risk skoru arasında da pozitif yönde fakat zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır. Bu veriler, asprosinin RA hastalarında hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu ilişkinin güçsüz ve belirgin düzeyde olmadığına işaret etmektedir.Bu sonuçlar, asprosinin RA patofizyolojisinde ikincil ya da dolaylı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Koroner arter hastalığı (CAD) olan bireylerde serum asprosin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (≈7.84-5.02 µg/mL); artmış asprosin düzeyi CAD gelişme riskini 3 kat artırmaktadır (OR ~3.01)(177).

T2DM'li hastalarda SYNTAX skoruna paralel olarak asprosin düzeyi artmakta; her 1 ng/mL yükselmeyle orta-yüksek SYNTAX skoru riski %14 artmaktadır. Kesim değeri 22.17 ng/mL, %63.6 duyarlılık ve %62.6 özgüllük sağlar.(178).

Diyabetli periferik arter hastalığı (PAD) grubunda da asprosin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş; yükselen düzeyler ABI değerleriyle negatif korelasyon, PAD riskinde bağımsız prediktör olarak OR ≈3.9 olarak saptanmıştır.(177, 179).

Akut koroner sendrom (ACS) olgularında asprosin ile ANGPTL8 ekspresyonu birlikte artar; asprosin için ROC-AUC ≈0.95 gibi olağanüstü tanısal performans bildirilmiş ve troponine erken tanı desteği sağlayabilir potansiyelde değerlendirilmiştir.

Mevcut literatür incelendiğinde, serum asprosin düzeyleri ile romatoid artrit (RA) hastalığı arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda, bu çalışma RA hastalarında asprosinin düzeylerini araştıran öncü araştırmalardan biri olma niteliği taşımaktadır. Asprosin üzerine yapılan önceki çalışmalar, bu hormonun özellikle obezite, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu (PCOS) ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu ve insülin direnci, hiperglisemi, serum lipidleri ve inflamatuvar belirteçler (örneğin IL-6, TNF-α) ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.(179-181).2024 yılında RA gibi sistemik inflamasyonda asprosin düzeyleri, güçlü immün modülatörler (TNF-α, IL-6 gibi) ve tedaviyle kontrol edilen inflamasyon nedeniyle kısıtlı kalarak korelasyonu zayıflatabilir.(182).(183).

Ayrıca, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri bağlamında, asprosinin endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.(184). Benim çalışmamda ise hastaların asprosin düzeyleri 30.19±9.15 (ng/ml) iken, kontrol grubunun asprosin düzeyi 23.25±7.29 (ng/ml) idi. Klinik çalışmalarda ise, koroner arter hastalığı olan bireylerde yüksek asprosin seviyelerinin insülin direnci ve dislipidemi ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmektedir.Ayrıca koroner arter hastalığı (KAH) gibi diğer inflamatuvar-kardiyovasküler ortamlarda asprosin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve kardiyovasküler risk faktörleriyle BMI, insülin direnci (HOMA-IR), lipid profili güçlü pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Liu ve ark.'nın vaka-kontrol çalışmasında KAH'lı bireylerde asprosin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (7.84 vs

5.02 μg/mL, p<0.001) ve asprosin, lojistik regresyon analizinde artmış KAH riski ile ilişkilendirilmiştir. (177). Bununla birlikte, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda özellikle RA gibi kronik sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklarda asprosinin rolü henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, asprosinin RA'da hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk ile zayıf da olsa bir ilişki gösterebileceğini ortaya koymakta ve bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmaya yönelik önemli bir adım teşkil etmektedir.

CAD, PAD, DCM ve ACS gibi durumlarda asprosin prototip biomarker olarak yükselen düzeyleriyle hastalık varlığını ve şiddetini yansıtabilmekte; ROC analizlerinde yüksek tanısal AUC'lar(Eğri Altında Kalan Alan) sunulmaktadır.(178).

DCM hastalarında daha düşük asprosin düzeyleri kötü prognoz ile korelasyonlu bulunmuş; hastaların uzun vadeli kardiyovasküler hayatta kalımını yordamada anlamlı bulunmuştur.(178, 185).

Sonuç olarak PubMed literatürü, asprosin'in metabolik sendrom, T2DM, obezite, CAD, DCM, PAD ve ACS gibi kardiyometabolik hastalıklarda anlamlı olarak yüksek düzeylerde bulunduğunu ve tanı-prognoz açısından umut vadettiğini göstermektedir. Dolayısıyla Asprosin, romatoid artrit hastalarında hem inflamasyon-metabolik süreçlerin hem de kardiyovasküler riskin entegre şekilde değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Bizim tez çalışmanız, bu biyobelirtecin RA'ya özel klinik ilişkisini inceleyen ilk özgün araştırma olabilir.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verileri incelendiğinde,RA tanılı hastaların %20'i, erkek, %80'i kadın ve kontrol grubunun %53,3'ü erkek, %46,7'si kadındı. RA grubunun yaş ortalaması55.05±5.0 yıl iken, kontrol grubunun 53.10±5.89 yıl idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde yapılan 67 vaka-kontrol , kesitsel ve prospektif veya retrospektif kohort çalışmadan oluşan bir Meta-analizede Kadın-erkek oranı, hastalığın görüldüğü genç bireylerde 4:1'den başlayarak, yaşlı popülasyonlarda 2:1'in altına düşmektedir.(186).(187). Hasta

grubunda RA tanılı katılımcı sayısının fazla olmasından dolayı kadın/erkek oranını yükselttiği düşünüldü.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 55.05±5.0 yıl iken, kontrol grubunun 53.10±5.89 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması birbirine benzerdi (p=0.104). Bizim çalışmamızdaki hastaların RA başlama yaş ortalaması 43.82±8.35 yıl, RA tanısı alma yaş ortalaması 45.47±7.60 yıl ve hastalık süresinin ortalaması 9.70±6.12 yıl idi. RA hastalığı en sık 30 ile 50 yaş arasında ortaya çıkar.(188). Çalışmamızın hastalık başlangıç yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur

Bizim çalışmada hastaların 16'sı (%26.7) sigara içerken , kontrol grubunun 15'i (%50) sigara içmekteydi. Grupların sigara içme dağılımı birbirinden farklılık göstermekteydi (p=0.028). Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar, sigara kullanımının romatoid artrit (RA) açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sugiyama ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, sigara içmenin RA gelişimi üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçlara göre; sigara kullanan bireylerde RA'ya yakalanma riski, kullanmayanlara kıyasla erkeklerde yaklaşık 1,9 kat, kadınlarda ise 1,3 kat daha yüksek bulunmuştur.(34). Sigara içen RA tanılı hastalar eklem dışı belirtilerin insidans açısından daha yüksek risk taşımakta.(189). Ayrıca Romatoid artrit hastalarında sigara içen bireylerde kardiyovasküler olay (miyokard enfarktüsü, inme gibi) riski, sigara içmeyen RA hastalarına göre yaklaşık %50 artmıştır.(190). Bizim çalışmamızda katılımcılar sigara içme durumuna göre hiç sigara içmemiş ve aktif sigara kullanıcıları olarak gruplandırıldı. RA ve kontrol grubunda ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda,,Framingham risk skoru ve serum Asprosin düzeyleri sigara içme durumuna göre incelendi. Gruplar total olarak değerlendirildiğinde sigara içenlerin asprosin düzeyi 27.76±10.03 iken, sigara içmeyenlerin asprosin düzeyi 27.94±8.73 idi ve sigara içenlerle içmeyenlerin asprosin düzeyleri birbirine yakındı (p=0.929). Hasta grubunda sigara içenlerin asprosin düzeyi 31.23±11.08 , sigara içmeyenlerin ise 29.81±8.45 idi. Hasta grubunda sigara içenlerle sigara içmeyenlerin asprosin düzeyleri benzerdi (p=0.599). Kontrol grubunda sigara içenlerin asprosin düzeyleri 24.05±7.45, sigara içmeyenlerin ise 22.45±7.30 idi. Kontrol grubunda sigara içenlerle sigara içmeyenlerin asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu

(p=0.556). Bu veriler doğrultusunda, sigara kullanımının serum Asprosin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği anlaşılmıştır.

Diğer taraftan bizim çalışmada sigara içenlerin Framingham risk skoru medyan düzeyi 8.5 (3.3-29) iken, sigara içmeyenlerin Framingham risk skoru medyan düzeyi 5.5 (0.5-25.3) idi ve sigara içenlerin Framingham risk skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=0.003). Hasta grubunda sigara içenlerin Framingham risk skoru medyan düzeyi 11.35 (3.3-29), iken, sigara içmeyenlerin framingham risk skoru medyan düzeyi 6.85 (0.5-25.3) idi ve sigara içenlerin framingham skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=005). Kontrol grubunda sigara içenlerin Framingham risk skoru medyan düzeyi 5.8 (3.4-13), iken, sigara içmeyenlerin Framingham risk skoru medyan düzeyi 2.3 (1.1-11) idi ve sigara içenlerin Framingham risk skoru, içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p=001). Bu veriler doğrultusunda, sigara kullanımının Framingham risk skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı anlaşılmıştır.

RA'ya hastaların 30'unda (%50) DM, 34'ünde (%56.7) HT, 7'sinde (%11.7) kalp damar hastalıkları, Çalışmamızda RA hastalarında serum asprosin düzeyleri ile kardiyovasküler risk skorları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu sonuçlar, literatürde RA hastalarının KVH riskinin tip2 DM'lilere benzer veya daha yüksek olduğuna dair güçlü kanıtlarla paralellik göstermektedir. Örneğin, CARRÉ çalışması RA'da CVD prevalansını tip2 DM'lilerle eşdeğer bulmuş (OR=3.1 vs 2.3).(191); ayrıca uzun vadeli kohort çalışmasının verileri RA'da KV olay insidansını genel popülasyona göre yaklaşık 2 kat artırmakta.(192). Aviña-Zubieta nın 2012 yaptığı Bu meta-analiz, RA hastalarında yeni gelişen kardiyovasküler olay riskinin genel popülasyona göre %48 arttığını göstermektedir. Akut miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler olaylar (SVO) için risk artışı sırasıyla %68 ve %41 olarak bulunmuştur(193). Bu bulgular, RA'da gelişen sistemik inflamasyon, metabolik bozukluklar ve diyabetin sinerjik etkileriyle kardiyovasküler patojenizi hızlandırdığı hipotezini desteklemektedir. Bizim çaışmamızda ise hastaları diyabetik olanlar ve diyabetik olmayanlar olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, diyabetik olanların asprosin düzeyi 29.23±7.89 iken, diyabetik olmayanların asprosin düzeyi 31.15±10.30 idi. Hasta grubunda diyabetik olanlarla olmayanların asprosin düzeyleri benzerdi

(p=0.419). Hasta grubunda diyabetik olanların framingham risk skor düzeyi 13.13±6.25 iken,5.74±3.87 idi. Diyabetik olanların framingham risk skoru, diyabetik olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p<001). RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılar genelinde yapılan incelemede, serum Asprosin düzeylerinin diyabet hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptandı. Ancak aynı şekilde yapılan analizde, Framingham risk skorunun diyabet hastalığı olan bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Öte yandan Hastaları hipertansiyon olanlar ve hipertansiyon olmayanlar olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, hipertansiyonu olanların asprosin düzeyi 29.70±9.42, hipertansiyon olmayanların ise 30.83±8.92 idi. Hasta grubunda hipertansiyon olanlarla olmayanların asprosin düzeyleri benzerdi (p=0.640). Hasta grubunda hipertansiyon olanların framingham skor medyan düzeyi 9 (1.4-29) iken, hipertansiyon olmayanların ise 6.7 (0.5-25.3) idi. Hipertansiyon olanlarla olmayanların framingham skoru birbirine yakındı (p=066). Bu veriler doğrultusunda RA ve kontrol gruplarında, hipertansiyonu olan ve olmayan bireyler arasında serum Asprosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, Framingham risk skorlarının da gruplar arasında yakın değerler gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontroller vücut kitle indeksine göre normal kilolu (n=11), aşırı kilolu (n=42) ve obez (n=37) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Normal kilolu olanların asprosin düzeyleri 25.42±10.23, aşırı kilolu olanların asprosin düzeyleri 29.38±9.56 ve obez olanların asprosin düzeyleri 26.90±8.25 idi. Bizim çalışmamızda, vücut kitle indeksi gruplarına göre serum asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. (p=0.312). Oysa mevcut literatür, özellikle obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkili popülasyonlarda, asprosinin BMI ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, Krzywania-Kubiak ve arkadaşlarının (2022) obez erişkinlerde yürüttüğü çalışmada, BMI ile serum asprosin düzeyleri arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif ilişki (r=0.8, p<0.001) rapor edilmiştir.(194, 195). Buna karşılık, bazı çalışmalarda bu ilişki tutarsızdır.Örneğin obez çocuklarda yapılan bir çalışmada BMI ile negatif korelasyon rapor edilmiştir (196). Bu çelişkiler, asprosinin BMI ile ilişkilerinin yaşa, metabolik duruma , eşlik eden inflamatuvar

hastalıklar ve çalışma tasarımına göre değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. (197). Mevcut çalışmada RA gibi sistemik inflamasyonun baskın olduğu bir hastalıkta bu ilişkinin belirgin olmaması, inflamatuvar sürecin asprosin düzeyleri üzerinde doğrudan etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca tedavi rejimleri, eşlik eden komorbiditeler ve sınırlı örneklem büyüklüğü de bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) hastalarında Asprosin düzeyleri ile sistemik inflamasyonun yaygın biyobelirteçleri olan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH/Sedim) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, Asprosin düzeyleri ile hem CRP hem de sedim değerleri arasında pozitif yönde, ancak zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu sonuç, Asprosin'in sistemik inflamasyon düzeyi ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Mevcut çalışmalarda Asprosin'in inflamasyonla ilişkisini destekleyen veriler daha çok metabolik hastalıklar bağlamında toplanmıştır. Örneğin, THP-1 makrofaj hücrelerinde yapılan bir çalışmada, Asprosin'in TLR4 aracılı olarak TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını belirgin şekilde uyardığı gösterilmiştir.(181, 198). Başka bir çalışmada, Asprosin'in adipoz doku-makrofaj ko-kültüründe TNF-α, IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar mediyatörleri artırdığı bildirilmiştir (). Ayrıca, hipertansiyon modelinde arteriyel inflamasyonun Asprosin-TLR4-NFκB-NLRP3 ekseni üzerinden yükseldiği bulunmuştur.(199).

Bu çalışmalar, Asprosin'in inflamatuvar yolları aktive edebildiğini, özellikle obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik metabolik hastalıklarda proinflamatuvar özellik taşıdığını göstermektedir. Ancak, RA hastalarında CRP ve ESR gibi klasik inflamasyon belirteçleriyle yapılan korelasyonda istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Bu durum, RA patofizyolojisinin Asprosin'in etkilerini maskeliyor olabileceğini düşündürmektedir. RA'da inflamasyon süreci daha karmaşık olup, Asprosin'in etkisi diğer faktörlerle (tedavi, hastalık süresi, komorbiditeler) dengelenmiş olabilir.

Ayrıca, diğer yapılan çalışmalarda Asprosin'in rolüne yönelik in vitro veriler olsa da, in vivo RA hastalarında bağlam açısından sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle, bizim sonuçlarımız literatürü kısmen desteklemekle birlikte, Asprosin'in inflamatuvar rollerinin RA'da daha net ortaya konabilmesi için gelişmiş metodolojilere ve daha hassas ölçümlere ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, mevcut verilerimiz, Asprosin-CRP/ESR korelasyonunun zayıf ve anlamsız olduğunu gösterse de, literatürde yer alan mekanistik çalışmalara dayanarak inflamasyona katkı potansiyeli düşünülebilir. Gelecekteki çalışmalarda ise özellikle RA hastalarında Asprosin dinamiklerinin tedavi süreçleriyle birlikte uzunlamasına olarak incelenmesi ve inflamatuar sitokin panelleriyle paralel ölçümler yapılması önerilmektedir.

Benim çalışmamda; RA hastalarda Asprosin düzeylerinin, hastalığa özgü otoantikorlar olan RF ve Anti-CCP düzeyleriyle ilişkisi incelenmiş; her iki belirteç ile Asprosin düzeyleri arasında pozitif yönde, ancak zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgu, Asprosin'in doğrudan otoantikor üretimi veya otoimmüniteyle birebir ilişkili olmadığını, fakat olasılıkla bu sürece dolaylı yollardan etki edebileceğini düşündürmektedir.

Mevcut literatürlere bakıldığında ise, Asprosin'in doğrudan RA'ya özgü otoantikorlarla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, Asprosin'in bağışıklık sisteminde proinflamatuvar etkiler oluşturabildiği ve bazı immün hücreler üzerinde aktivite gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur. Örneğin, Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, Asprosin'in inflamasyon yanıtını TLR4/NF-κB yolu aracılığıyla aktive ederek makrofajlar üzerinden TNF-α ve IL-6 salınımını artırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizma, RA'da otoantikor üretiminde rol oynayan sitokin ağlarının aktivasyonu ile ilişkili olabilir.(181).

Literatürde RF ve Anti-CCP antikorlarının RA tanısı ve prognozu açısından önemine dair geniş veri bulunmaktadır. Antikor pozitifliği, ağır hastalık formu ve eklem tahribatı ile ilişkili olduğundan (örneğin, RF ve Anti-CCP'nin birlikte olmasının

eklem hasarıyla anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir). Asprosin'in bu otoantikorlarla yakın korelasyon göstermemesi dikkate değerdir.(200).

Greiner ve arkadaşlarının çalışmadasında 87 RA hastası değerlendirilmiş; Anti-CCP ve RF düzeyleri, CRP, ESR ve beyaz kan hücre sayısı gibi inflamasyon göstergeleri ile ilişkileri Spearman korelasyon analiziyle incelenmiştir. Sonuç olarak: Anti-CCP ve RF düzeyleri ile CRP, ESR veya lökosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Anti-CCP ile IgM-RF arasında ise zayıf ama anlamlı bir korelasyon ($r = 0.2$, $p = 0.03$) saptanmıştır. (201). Bu çalışma, Anti-CCP ve RF gibi otoantikorların RA'daki inflamasyon göstergeleriyle doğrudan paralelliğinin sınırlı olduğunu ortaya koyarak, tartışmamızdaki zayıf ve anlamlı olmayan korelasyon sonuçlarını desteklemektedir. Greiner ve arkadaşları da Anti-CCP ve RF düzeyleri ile CRP, ESR gibi inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Benzer şekilde, Baran ve ark. (2009) ileri dönem RA hastalarında Anti-CCP pozitifliği ile RF düzeyleri arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki tespit etmiş, Anti-CCP pozitif vakaların daha yüksek RF düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir.(202).

Ayrıca, çalışma popülasyonumuzda gözlenen zayıf korelasyon, Asprosin ile otoantikorlar arasındaki etkileşimin bireysel faktörler (örneğin hastalık süresi, tedavi, BMI) tarafından modüle edildiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, Asprosin otoantikor ilişkisini netleştirmek için özellikle seropozitif/seronegatif RA alt grupları, biyolojik tedavi kullanan hastalar veya erken RA dönemi gibi daha özel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, mevcut çalışmada Asprosin–RF ve Asprosin–Anti-CCP ilişkileri zayıf düzeyde ve anlamsız istatistiksel değer göstermesine karşın, literatürde otoantikorlarla güçlü ilişki gösteren diğer biyobelirteçler dikkate alındığında, Asprosin'in otoimmüniteye katkısının sınırlı olduğunu söylemek mümkündür. Bu nedenle, gelecekte yapılacak büyük, uzunlamasına ve alt grup analizlerine dayanan çalışmalarda Asprosin'in otoantikorlar üzerindeki etkisinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmamda DAS28-CRP, DAS28-ESR ve CDAI ölçeklerinde yüksek düzeyde hastalık aktivitesi olan hasta sayısı az olduğu için orta ve yüksek düzeyde hastalık aktivitesi olan hastalar birleştirilmiştir. Hastaların hastalik aktivite skoru olan DAS-28 CRPye göre 10 u (16.6%) Remisyonda 22 si (36.6 %) düşuk ve 28i (46.6%) Orta-yüksek hastalik aktiviteye sahiplerdi .Ve DAS-28 sedime göre 14 u (23.3%) Remisyonda. 19 u (31.6%) düşuk ve 28i (46.6%) Orta-yüksek hastalik aktiviteye sahiplerdi.Ve CDAI ye göre hastaların 11 i (18.3%) Remisyonda. 18 i (30%) düşuk ve 31 i (51.6%) Orta-yüksek hastalik aktiviteye ve SDAIye göre hastaların 17 si (28.3%) düşuk , 27 si (45%) orta ve 16 si (26.6%) yüksek hastalik aktiviteye sahiplerdi. Her 4 ölçekte de hastalık şiddeti arttıkça asprosin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgu, RA hastalarında hastalık aktivitesi ile asprosin düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olmadığını göstermektedir. Mevcut literatür incelendiğinde, romatoid artrit (RA) hastalarında serum asprosin düzeyleri ile DAS28, CDAI gibi hastalık aktivite skorlarını doğrudan karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, ailesel Akdeniz ateşi (FMF) gibi akut inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarda, atak döneminde serum asprosin düzeylerinin düştüğü, atak dışı dönemlerde ise arttığı bildirilmiştir. Bu durum, asprosinin inflamatuvar süreçlere verdiği yanıtın akut ve dinamik inflamasyonla daha ilişkili olduğunu düşündürmektedir.(203). Ayrıca, in vitro deneysel çalışmalarda asprosinin TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri TLR4/NF-κB yolakları üzerinden artırdığı gösterilmiştir.(181). Ancak bu immün aktivasyonun, RA gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda klinik olarak ölçülebilir düzeyde bir asprosin artışına neden olup olmadığı net değildir. Bu nedenle, mevcut çalışmada hastalık şiddeti arttıkça asprosin düzeylerinin belirgin şekilde değişmemesi, RA'daki uzun süreli ve düşük düzeyli inflamasyonun asprosin salınımı üzerinde sınırlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, asprosinin akut inflamasyon göstergesi olarak daha hassas olabileceği, ancak RA gibi kronik ve tedavi altında olan durumlarda bu ilişkiselliğin zayıflayabileceği hipotezini desteklemektedir.

RA grubu seroloji pozitif (RF ve/veya Anti-CCP) ve negatif olarak sınıflandırıldığında 47 hastanın sero+, 13 hastanın sero- olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda seroloji pozitifliğinin %50 - 90 arasında değiştiği

bildirilmektedir.(204). Bu anlamda hasta grubumuzun seroloji pozitiflik oranı literatürle uyumluydu. RA grubunda seroloji pozitifliğine (RF ve Anti-CCP)ve serum Asprosin düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamsız ve zayıf bir korelasyon vardı. Yapılan literatür taramasında, serum asprosin düzeyleri ile romatoid faktör (RF) ve anti-CCP antikorları arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen hiçbir klinik çalışma tespit edilememiştir. Bu durum, çalışmamızın, RA patofizyolojisindeki metabolik-inflamatuvar belirteç bağlantılarını aydınlatma açısından önemli bir boşluğu doldurmaya yönelik özgün bir adım olduğunu göstermektedir.

RA hastalarında antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, hastalık alt tiplerinin belirlenmesi ve klinik seyri açısından önem taşımaktadır. ANA pozitifliğinin, RA'daki diğer otoantikorlarla (örneğin RF veya Anti-CCP) ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (örneğin, ANA pozitif hastalarda RF ve Anti-CCP düzeylerinin yüksek gözlendiği; ANA pozitifliğinin pulmoner komplikasyonla ilişkili olabileceği) 2025 yılında Nakano ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.(205, 206). Ancak, serum asprosin düzeyleri ile ANA pozitifliği arasındaki ilişkiye dair literatürde sınırlı çalışma bulunmaktadır ve PubMed ile Scholar gibi kapsamlı veri tabanlarında bu konuya dair doğrudan araştırmalar bulunmamaktadır.

Kendi çalışmamızda ise RA hastaları ANA pozitiflik durumuna göre gruplandırıldığında, hem ANA pozitif hem de ANA negatif gruplarda serum asprosin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca, her iki grup arasında hastalık aktivitesini ölçen DAS28 CRP, DAS28 ESR, CDAI ve SDAI skorları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bu bulgu, serum asprosin düzeylerinin ANA pozitifliği ile doğrudan ilişkisinin olmadığını düşündürmekle birlikte, RA'nın heterojen yapısı ve ANA'nın rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu ilişkinin daha geniş ve çok merkezli çalışmalarda araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, ANA pozitifliği ile inflamasyon ve metabolik düzenleyici hormonlar arasındaki etkileşimlerin moleküler düzeyde incelenmesi, asprosin'in patofizyolojideki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda RA hastalarının serum asprosin düzeyleri ile total kolesterol, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca HDL kolesterol düzeyi ile asprosin düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve anlamsız bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular, her ne kadar istatistiksel anlamlılık göstermese de, asprosin hormonunun lipid metabolizması ve glukoz regülasyonu ile potansiyel ilişkisini düşündürmektedir.

Asprosin'in özellikle karaciğerde glukoz salınımını artırarak enerji dengesini sağladığı ve adipoz dokudan salındığı bilinmektedir.(165). Ayrıca, bazı çalışmalarda asprosin düzeylerinin Tip 2 diyabet, obezite ve kardiyometabolik bozukluklarda yükseldiği, HDL düzeylerinin ise bu hastalıklarda genellikle düştüğü bildirilmiştir.(168, 207). Özellikle asprosin ve HDL kolesterol arasındaki negatif ilişki, literatürde de bazı çalışmalarda gözlenmiş ve bu durum, asprosin'in dislipidemiyle dolaylı ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.(208).

Ancak bu konuda mevcut çalışmalar çelişkilidir ve RA gibi kronik inflamatuar hastalıklarda asprosin-lipid etkileşiminin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bulgularımız, bu ilişkilerin ileri düzeyde araştırılmasına katkı sağlayabilir.

Bizim Çalışmamızda romatoid artritli hastaların Framingham skor değerleri ile lipid profili, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Bulgularımıza göre Framingham skor değeri ile HDL kolesterol arasında düşük düzeyde, negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki; total kolesterol ile ise düşük düzeyde, pozitif yönde ve anlamlı olmayan bir ilişki saptandı. Bununla birlikte Framingham skor değeri ile HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında orta düzeyde, pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu.

Literatürde RA hastalarında kardiyovasküler riskin artışında dislipidemiye ek olarak bozulmuş glukoz metabolizmasının da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda RA hastalarında HDL düzeyinin düşük olması kardiyovasküler riski artıran bir faktör olarak bildirilmiş olsa da, HDL ile Framingham skor arasındaki

ilişkinin zayıf olduğu rapor edilmiştir.(209, 210). Diğer yandan HbA1c ve açlık glukoz düzeylerinin, RA hastalarında hem kardiyometabolik risk hem de hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu ve Framingham risk skorunu anlamlı şekilde etkilediği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır.(211-213). Bizim çalışmamızda da Framingham skorunun özellikle HbA1c ve açlık kan şekeri ile anlamlı ilişkili bulunması bu verilerle uyumludur.

Bulguların klinik önemi :

Bu çalışmada, Romatoid Artrit (RA) hastalarında serum asprosin düzeylerinin hem hastalık aktivitesiyle hem de kardiyovasküler hastalık (KVH) riskiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, asprosin hormonunun RA patofizyolojisindeki rolünü işaret etmenin ötesinde, klinik açıdan da dikkate değer bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Serum asprosin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamsız ve zayıf bir korelasyon göstermesi, bu biyobelirtecin RA takibinde tek başına güçlü bir gösterge olamayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, zayıf da olsa pozitif bir eğilim göstermesi, asprosin'in inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği yönünde ipuçları sunmaktadır. Halihazırda CRP ve ESR gibi belirteçler hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte, bu parametrelerin sınırlılıkları göz önüne alındığında, asprosin gibi yeni biyobelirteçlerin araştırılması önem taşımaktadır. Asprosin'in düşük düzeyde de olsa hastalık aktivitesiyle paralel hareket etmesi, onu gelecekte başka biyobelirteçlerle birlikte kullanılabilecek potansiyel bir tamamlayıcı gösterge haline getirebilir.

Kapaniş değerlendirmesi :

Bu çalışmada Asprosin üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup, RA bağlamında KVH riskiyle ilişkisi ilk kez bu çalışmada değerlendirilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız literatüre özgün bir katkı sunmaktadır ve ileriye dönük daha geniş örneklemli araştırmalara zemin hazırlamaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları :

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, elimizde olmayan çeşitli nedenlerle sınırlı kalmıştır. Örneklem büyüklüğünün az olması, özellikle alt gruplarda (örneğin yüksek hastalık aktivitesi gösteren bireyler) yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel gücün düşmesine neden olmuştur. Bu durum, bazı ilişkilerin anlamlılık düzeyine ulaşmasını engelleyebilir ve sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Bu nedenle, daha geniş katılımcı sayısına sahip, çok merkezli ve kapsamlı çalışmaların yapılması, elde edilen bulguların doğrulanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bunun yanı sıra, çalışmanın kesitsel tasarımda olması, nedensellik ilişkilerinin kurulmasını engellemektedir. Yani, Asprosin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ya da kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkilerin sebep-sonuç bağlamında yorumlanması mümkün değildir. Bu tür biyobelirteçlerin zaman içindeki değişimini ve hastalığın seyriyle ilişkisini ortaya koymak için uzunlamasına (prospektif) çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum Asprosin düzeyi çalışmada yalnızca tek bir zaman noktasında ölçülmüştür. Oysa Asprosin gibi adipokinlerin düzeyleri, hastalık aktivitesine, tedaviye veya metabolik duruma bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, hastaların tedavi öncesi ve sonrası Asprosin düzeylerinin takibi, adipokinin hastalık patogenezindeki rolünü daha net ortaya koyabilir. Ayrıca, Asprosin düzeylerinde gözlenen potansiyel dalgalanmaların tedavi yanıtıyla ilişkisi araştırılabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı immünsupresif tedaviler de potansiyel bir karıştırıcı faktördür. Özellikle biyolojik ajanlar ve kortikosteroidler, inflamasyon parametrelerini ve adipokin düzeylerini etkileyebilmektedir. Bu durum, Asprosin ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin doğru değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Tedavi rejimlerinin standartlaştırılması ya da tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılması, bu etkiyi daha iyi anlamaya yardımcı olacaktır.

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi bu çalışmada yalnızca Framingham risk skoruna dayanmıştır. Ancak, Framingham skoru genel popülasyonda yaygın olarak kullanılan bir model olmakla birlikte, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler risk değerlendirmesinde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu skor, RA hastalarındaki inflamasyonun yol açtığı ek risk faktörlerini tam olarak yansıtmayabilir ve özgül faktörlerin etkisini göz ardı edebilir. Bu nedenle, RA hastalarında daha spesifik ve hassas risk değerlendirme araçlarının geliştirilmesi ve kullanılması önemlidir.

Son olarak, Asprosin düzeyleri üzerinde etkili olabilecek diğer metabolik ve çevresel faktörler detaylı olarak kontrol edilememiştir. Örneğin, obezite, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, hormonal durum ve uyku kalitesi gibi değişkenler Asprosin düzeylerinde önemli değişikliklere yol açabilir. Bu faktörlerin çalışma popülasyonunda ayrıntılı şekilde değerlendirilmemesi, bulguların yorumlanmasında sınırlılıklar yaratmaktadır.

Tüm bu kısıtlamalar göz önüne alındığında, çalışmanın sonuçlarının yorumlanması dikkatle yapılmalı ve ileri çalışmalarda bu sınırlılıkların giderilmesi hedeflenmelidir. Böylece, Asprosin'in RA patogenezi ve kardiyovasküler riskle ilişkisi hakkında daha sağlam ve genellenebilir veriler elde edilebilecektir.

Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler :

Bu çalışmada elde edilen bulgular, romatoid artrit (RA) hastalarında serum Asprosin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk ile ilişkisine dair önemli ön bilgiler sunmakla birlikte, alanda daha kapsamlı ve sistematik araştırmalara ihtiyaç olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle Asprosin gibi henüz sınırlı sayıda çalışmanın yer aldığı yeni biyobelirteçlerin RA patogenezindeki rolünü ve klinik yansımalarını netleştirmek adına, gelecekte yapılacak çalışmaların bazı temel açılardan iyileştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

İlk olarak, daha geniş örneklem hacimlerine sahip, çok merkezli ve uzunlamasına (prospektif) tasarımlara dayanan çalışmaların gerçekleştirilmesi

gerekmektedir. Kesitsel çalışmalar, sadece belirli bir zaman noktasındaki ilişkilere ışık tutarken, uzunlamasına analizler Asprosin düzeylerinin zaman içindeki değişimini, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtıyla olan dinamik ilişkisini ortaya koyabilir. Bu yaklaşım, Asprosin'in klinik pratikte bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir.

İkinci olarak, Asprosin düzeylerinin, RA'da yaygın olarak izlenen RF ve Anti-CCP gibi otoantikorların yanı sıra IL-6, TNF-α, IL-1β gibi inflamatuvar sitokinlerle birlikte çok yönlü olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu şekilde, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin karşılıklı etkileşimi daha kapsamlı bir şekilde analiz edilebilir ve RA'nın karmaşık patogenezine ilişkin metabolik-inflamatuvar eksenlerin daha iyi anlaşılması sağlanabilir. Ayrıca, farklı immünolojik parametrelerle olan korelasyonların incelenmesi, Asprosin'in spesifik patolojik mekanizmalardaki yerini ortaya koymaya yardımcı olacaktır.

Üçüncü olarak, RA hastalarının farklı klinik alt gruplarında (örneğin, erken dönem RA, biyolojik ajan kullananlar, tedaviye dirençli vakalar gibi) Asprosin düzeylerinin karşılaştırılması, bu adipokinin hastalık seyri ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini daha iyi aydınlatabilir. Bu tür alt grup analizleri, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının geliştirilmesi ve Asprosin'in potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmesi açısından da önemlidir.

Dördüncü olarak, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde Framingham skoru gibi genel popülasyona yönelik risk modelleri dışında, RA hastalarına özgü geliştirilmiş ve validasyonu yapılmış skorların kullanılması önerilmektedir. Bu bağlamda, inflamasyonun kardiyovasküler risk üzerindeki etkisini daha hassas ölçebilen yeni parametrelerin ve risk modellerinin geliştirilmesi, Asprosin'in bu risk modellerindeki yerinin araştırılması, klinik pratikte daha doğru risk stratifikasyonu sağlamaya olanak verebilir. ROC analizleriyle RA'daki asprosin kesim değerlerinin tanı-prognoz ilişkisine etkisi değerlendirilebilir. Longitudinal takiplerde asprosin düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin incelenmesi, biomarker olarak gelecekteki kullanımı açısından değerli olacaktır. RA'da anti-TNF veya anti-IL-6 gibi

tedavi öncesi-sonrası asprosin düzeyinin izlenmesi, medikal tedavi etkisini ortaya koyabilir.

Son olarak, metabolik faktörler (obezite, insülin direnci, lipid profili), yaşam tarzı değişkenleri (diyet, fiziksel aktivite) ve hormonal durum gibi Asprosin düzeylerini etkileyebilecek ek faktörlerin sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sayede, Asprosin'in RA'daki özgün rolü daha net ortaya konabilir ve kardiyometabolik risk faktörleriyle olan ilişkileri daha detaylı incelenebilir.

Özetle, Asprosin'in RA patogenezindeki rolü ve klinik kullanım potansiyelini ortaya koymak için çok yönlü, multidisipliner ve metodolojik açıdan güçlü çalışmalar yapılması şarttır. Bu çalışmalar, RA hastalarının yönetiminde yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, kardiyovasküler riskin daha iyi öngörülmesi ve hastalık seyriyle ilgili önemli klinik kararların desteklenmesi açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, romatoid artrit (RA) hastalarında serum Asprosin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Aynı zamanda klasik kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet hastalığının, hem Asprosin düzeyleri hem de Framingham risk skorları üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Serum Asprosin düzeyleri ile BMI arasında zayıf, negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır. Asprosin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ölçütleri olan DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI ve SDAI skorları arasında ise pozitif yönde, ancak zayıf ve anlamlı olmayan korelasyonlar mevcuttu. Benzer şekilde, romatoid artrit hastalığına özgü serolojik belirteçlerden RF ve Anti-CCP düzeyleri ile sedimantasyon değerleri de Asprosin düzeyleriyle pozitif yönde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki göstermiştir.

Kardiyovasküler risk düzeyini değerlendirmek amacıyla kullanılan Framingham risk skoru ile Asprosin düzeyleri arasında da benzer şekilde zayıf, pozitif yönde ve anlamsız bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, Asprosin düzeylerinin RA hastalarında hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler riskle doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet hastalığı gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin, serum Asprosin düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı gözlemlenmiştir. Yani bu faktörlere göre Asprosin düzeylerinde gruplar arası belirgin bir fark saptanmamıştır. Buna karşılık, bu üç faktörün her biri, Framingham risk skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırmıştır. Bu durum, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabetin, Asprosin düzeylerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk üzerinde güçlü etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen veriler, Asprosin düzeylerinin RA hastalarında hastalık aktivitesini veya kardiyovasküler risk skorunu doğrudan yansıtmadığını; ancak geleneksel risk faktörlerinin Framingham skoru üzerinde belirgin etkiler yarattığını göstermektedir. Asprosin düzeylerinin RA patogenezi içindeki yeri henüz net olmamakla birlikte, daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38.
2. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(2):e0117952.
3. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol. 2014;35(3):347-69.
4. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(1):72-5.
5. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. Nature. 1986;319(6053):516-8.
6. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:64.
7. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. Jama. 2018;320(13):1360-72.
8. Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1963;6:138-58.
9. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutintion of sheep blood corpuscles. 1939. Apmis. 2007;115(5):422-38; discussion 39.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2006;36(3):182-8.
12. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Joint Bone Spine. 2016;83(6):625-30.
13. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int. 2021;41(5):863-77.
14. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol. 2005;24(3):212-4.

15. Birlik M, Gurler O, Akar S, Sari I, Onen F, Akkoc N. The prevalence of gout in an urban area of Izmir, Turkey: a population-based epidemiological study. Int J Clin Pract. 2014;68(6):775-82.

16. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2011;63(3):633-9.

17. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.

18. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br J Rheumatol. 1993;32(10):903-7.

19. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020;110:102400.

20. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin. 2011;27(1):1-10.

21. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2773-82.

22. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. Rheumatology (Oxford). 2017;56(6):928-33.

23. Somers EC, Antonsen S, Pedersen L, Sørensen HT. Parental history of lupus and rheumatoid arthritis and risk in offspring in a nationwide cohort study: does sex matter? Ann Rheum Dis. 2013;72(4):525-9.

24. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 2003;423(6937):356-61.

25. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376(9746):1094-108.

26. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):669-75.

27. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity. 2017;46(2):183-96.

28. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987;30(11):1205-13.

29. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, de Vries RR, Toes RE. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. Arthritis Rheum. 2005;52(9):2637-44.

30. Panayi GS. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1992;10(3):305-7.

31. Savost'anov KV, Alexeeva EI, Chistiakov DA. [Contribution of non-HLA genes to juvenile idiopathic arthritis susceptibility]. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2014(9-10):83-94.

32. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatology (Oxford). 2008;47(4):399-402.

33. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet. 2004;75(2):330-7.

34. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):70-81.

35. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum. 2006;54(1):38-46.

36. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. Am J Med. 2006;119(6):503.e1-9.

37. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):997-1002.

38. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. Mod Rheumatol. 2014;24(2):271-4.

39. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? Nutrients. 2020;12(5).

40. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Could omega-3 fatty acids prevent rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine. 2019;86(1):9-12.

41. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(3):279-83.

42. de Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1654-8.

43. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1505-6.

44. Derksen V, van der Woude D. Response to: 'Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?" by Roongta et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(6):e137.

45. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, McHugh G, et al. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):R109.

46. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2662-72.

47. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. Rheumatol Int. 2005;26(1):7-11.

48. Ramírez AS, Rosas A, Hernández-Beriain JA, Orengo JC, Saavedra P, de la Fe C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and Mycoplasma pneumoniae: a case-control study. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):912-4.

49. Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:131-42.

50. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Res Ther. 2009;11(5):252.

51. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. J Rheumatol. 2004;31(2):207-13.

52. Amini L, Kalhor M, Haghighi A, Seyedfatemi N, Hosseini F. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: A randomized clinical trial. Med J Islam Repub Iran. 2018;32:61.

53. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells. 2020;9(4).

54. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. Immunol Today. 1995;16(9):449-57.

55. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-19.

56. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2007;7(6):429-42.

57. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. Cell. 1996;85(3):307-10.

58. Huang W, Li X, Huang C, Tang Y, Zhou Q, Chen W. LncRNAs and Rheumatoid Arthritis: From Identifying Mechanisms to Clinical Investigation. Front Immunol. 2021;12:807738.

59. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. Mediators Inflamm. 2017;2017:3908061.

60. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature. 2000;408(6813):740-5.

61. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(1):49-62.

62. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. Am J Pathol. 2003;162(4):1221-7.

63. Matsumoto S, Müller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. J Rheumatol. 1996;23(8):1345-52.

64. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2000;2(3):189-202.

65. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1999;26(3):717-9.

66. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol. 1996;14:397-440.

67. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, Kishikawa A, Ogawa S, Shen WR, et al. TNF-α Directly Enhances Osteocyte RANKL Expression and Promotes Osteoclast Formation. Front Immunol. 2019;10:2925.

68. Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 1992;87(2):183-9.

69. van de Loo FA, Kuiper S, van Enckevort FH, Arntz OJ, van den Berg WB. Interleukin-6 reduces cartilage destruction during experimental arthritis. A study in interleukin-6-deficient mice. Am J Pathol. 1997;151(1):177-91.

70. FRESKO İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006;2(25):7-11.

71. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan 5th edition Romatoid artrit, MD yayıncılık. 2002:8-15.

72. Lindhout E, van Eijk M, van Pel M, Lindeman J, Dinant HJ, de Groot C. Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients have intrinsic properties of follicular dendritic cells. J Immunol. 1999;162(10):5949-56.

73. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. Cells. 2021;10(11):2857.

74. Karataş G. Romatizmal hastalıklarda Ortez Kullanımı. 2012.

75. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. Arch Gerontol Geriatr. 2006;42(2):225-31.

76. Fauci AS, Langford CA. Harrison's Rheumatology, 3E: McGraw-Hill Education; 2013.

77. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology: Saunders Philadelphia; 1997.

78. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.

79. Jahid M, Khan KU, Ahmed RS. Overview of rheumatoid arthritis and scientific understanding of the disease. Mediterranean Journal of Rheumatology. 2023;34(3):284-91.

80. Marianne K, Katz JD. Education and Professional Development in Rheumatology,An Issue of Rheumatic Disease Clinics of North America E-Book: Education and Professional Development in Rheumatology,An Issue of Rheumatic Disease Clinics of North America E-Book: Elsevier; 2019.

81. ÇETİN GY. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. Turkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics. 2012;5(2):15-20.

82. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. Clin Ther. 2019;41(7):1246-55.

83. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 1998;27 Suppl 1:S18-24.

84. Şenel K. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. Romatoloji Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2012:469-82.

85. Dogan A, Ceceli E, Okumus M, Gokkaya N, Kutsal Y, Borman P, et al. Identifying the characteristics of geriatric patients who referred to outpatient clinics of physical medicine and rehabilitation: a multicenter descriptive study. TURKIYE FIZIKSEL TIP VE REHABILITASYON DERGISI-TURKISH JOURNAL OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. 2011;57(3).

86. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Maedica (Bucur). 2010;5(4):286-91.

87. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, Rillo OL, Barcat JA, Reginato AJ. Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? J Clin Rheumatol. 2003;9(5):296-305.

88. Sayah A, English III JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(2):191-209.

89. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis. 2003;62(8):722-7.

90. Quan L-d, Thiele GM, Tian J, Wang D. The development of novel therapies for rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2008;18(7):723-38.

91. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. Medicine. 1990;69(2):69-80.

92. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. Digestive diseases and sciences. 2011;56:295-302.

93. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(6):368-78.

94. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(12):79.

95. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1583-91.

96. Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. Front Med (Lausanne). 2022;9:837133.

97. Wynne J. Miscellaneous conditions of the heart: tumor, trauma and systemic disease. Cecil Textbook of Medicine, 20th ed Bennett/Plum. 1996:357-9.

98. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1994;37(4):481-94.

99. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Scandinavian journal of rheumatology. 2004;33(4):221-7.

100. Prior P, Symmons D, Scott D, Brown R, Hawkins C. Cause of death in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1984;23(2):92-9.

101. Coblyn S, O'Gara T. The heart in rheumatic disease. Rheumatology Philadelphia: Mosby. 2003:305-13.

102. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. Arch Intern Med. 1969;124(6):714-9.

103. Bacon P, Gibson D. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. Annals of the rheumatic diseases. 1974;33(1):20.

104. Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. Cardiology. 1993;83(4):234-9.

105. Ebik M. Romatoid artritli hastalarda kardiyak fonksiyon ve etkileyen faktörler.

106. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology. 1989;76(1):71-7.

107. Braunwald E, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow R. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine2015. p. 1028-.

108. Ahern M, Lever J, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1983;42(4):389-97.

109. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Rheumatology: Sixth Edition: Elsevier Inc.; 2014. p. 712-9.

110. Lebowitz WB. The Heart in Rheumatoid Arthritis (Rheumatoid Disease) A Clinical and Pathological Study of Sixty-two Cases. Annals of Internal Medicine. 1963;58(1):102-23.

111. Kelly C, Bourke J, Malcolm A, Griffiths I. Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. QJM: An International Journal of Medicine. 1990;75(2):461-70.

112. Ed H. Clinical features of rheumatoid arthritis. Textbook of Rheumatology. 1997;1:898-932.

113. Morris PB, Imber MJ, Heinsimer JA, Hlatky MA, Reimer KA. Rheumatoid arthritis and coronary arteritis. The American journal of cardiology. 1986;57(8):689-90.

114. Riboldi P, Gerosa M, Luzzana C, Catelli L. Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases. Clinical reviews in allergy & immunology. 2002;23:247-61.

115. Tahtasiz M. Romatoid artrittli hastalarda doku ve renkli doppler ekokardiografi bulguları. 2009.

116. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003;108(24):2957-63.

117. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology. 2004;31(5):867-74.

118. Şenel S. Romatoid artritli hastalarda Anti-TNF tedavinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin doku Doppler ve QT dispersiyonu yöntemleri ile değerlendirilmesi. 2009.

119. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 2002;359(9313):1173-7.

120. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2003;17(5):729-52.

121. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1997;36(11):1189-95.

122. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. Rheumatology (Oxford). 1999;38(6):499-503.

123. Kato T, Hoshi K-i, Sekijima Y, Matsuda M, Hashimoto T, Otani M, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. Clinical rheumatology. 2003;22:475-80.

124. Anderson R. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory features. Klippel JH In Primer on Rheumatic Diseases 12th ed Atlanta: Ed Arthritis Foundation. 2001:218-25.

125. Abdulqader Y, Al-Ani M, Parperis K. Rheumatoid vasculitis: early presentation of rheumatoid arthritis. BMJ Case Rep. 2016;2016.

126. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. Rheumatology (Oxford). 2014;53(5):890-9.

127. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(7):39.

128. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. Ann Rheum Dis. 1996;55(3):190-2.

129. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. Arthritis Rheum. 1984;27(7):737-43.

130. Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. Ann Rheum Dis. 2002;61(12):1085-9.

131. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(2):196-201.

132. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Archives of internal medicine. 2005;165(20):2337-44.

133. Bas S, Perneger T, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne P. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology. 2002;41(7):809-14.

134. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2009;48(12):1557-9.

135. De Hair M, Van De Sande M, Ramwadhdoebe T, Hansson M, Landewé R, Van Der Leij C, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. Arthritis & rheumatology. 2014;66(3):513-22.

136. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34(1):40-4.

137. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest. 1998;101(1):273-81.

138. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1110-2.

139. Yanık B, Külcü DG. Romatoid Artrit'te Yeni Tanısal Otoantikorlar. Romatizma/Rheumatism. 2008;23(3).

140. Sizova L. Imaging Methods of Joint Damage in Early Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(1):64-7.

141. Taljanovic MS, Melville DM, Gimber LH, Scalcione LR, Miller MD, Kwoh CK, et al. High-resolution US of rheumatologic diseases. Radiographics. 2015;35(7):2026-48.

142. Baker JF, Tan YK, Conaghan PG. Monitoring in established RA: role of imaging and soluble biomarkers. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2015;29(4-5):566-79.

143. Resnick DL, Jacobson JA, Chung CB, Kransdorf MJ, Pathria MN. Bone and joint imaging E-Book: Elsevier Health Sciences; 2024.

144. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative (vol 69, pg 1580, 2010). Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(10):1892-.

145. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(9):2625-36.

146. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2021;73(7):1108-23.

147. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. Current rheumatology reports. 2013;15:1-8.

148. Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(6):685-99.

149. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico M, Scire C, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2020;38(2):181-94.

150. Thakur S, Riyaz B, Patil A, Kaur A, Kapoor B, Mishra V. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;106:1011-23.

151. Duru N, Van Der Goes M, Jacobs J, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(12):1905-13.

152. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2004;50(7):2072-81.

153. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. Arthritis Rheum. 1992;35(2):138-45.

154. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2001;44(9):1984-92.

155. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Annals of internal medicine. 2002;136(1):1-12.

156. Demirci H, Kaykısız EK. Clinical and laboratory evaluation of response to biological agents in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Bitlis Eren University Journal of Science and Technology. 2018;8(2):54-9.

157. Van Der Heijde D, Van Riel P, Gribnau F, Nuver-Zwart I, Van De Putte L. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. The Lancet. 1989;333(8646):1036-8.

158. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(5):1164-70.

159. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs. 1995;50:137-56.

160. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. The Lancet. 2007;369(9573):1621-6.

161. Van Riel P, Van Gestel A, Van De Putte L. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1995;34(suppl_2):40-2.

162. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine: adverse effects and desensitization. Digestive diseases and sciences. 1983;28:833-42.

163. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.

164. Kline NS. PRIMER ON THE RHEUMATIC DISEASES. IV. Jama. 1964;190:741-51.

165. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell. 2016;165(3):566-79.

166. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. Int J Obes (Lond). 2019;43(5):1019-25.

167. Kim JJ, Lee E, Ryu GR, Ko S-H, Ahn Y-B, Song K-H. Hypoxia increases β-cell death by activating pancreatic stellate cells within the islet. Diabetes Metab J. 2020;44(6):919-27.

168. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. Clin Chim Acta. 2019;489:183-8.

169. Sarıhan K, Alkan Melikoglu M. The Evaluation of Cardiovascular Risk Factors Knowledge Level, Framingham Risk Scores and Related Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis. Van Med J. 2021;28(3):366-73.

170. Güven C, Kafadar H. Evaluation of plasma asprosin concentration in patients with coronary artery disease. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. 2022;37:493-500.

171. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(7):417-28.

172. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2001;44(12):2737-45.

173. DURAN N, DEMİR C. Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları.

174. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. Life sciences. 2019;231:116554.

175. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:71.

176. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2014;15(4):6184-223.

177. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, Bakhti Arani A, Shahrzad S, Fadaei R. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. Lipids Health Dis. 2021;20(1):88.

178. Yigitdol I, Gulumsek E, Demirtas D, Ardic ML, Baylan FA, Ozturk HA, et al. The role of serum asprosin levels in predicting the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Ir J Med Sci. 2024;193(3):1239-47.

179. Ulloque-Badaracco JR, Al-Kassab-Córdova A, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, Robles-Valcarcel P, Huayta-Cortez MA, et al. Asprosin levels in patients with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2024;18(7):103095.

180. Zhu L, Wang L. Serum asprosin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective case-control study. Medicine (Baltimore). 2023;102(15):e33526.

181. Shabir K, Gharanei S, Orton S, Patel V, Chauhan P, Karteris E, et al. Asprosin Exerts Pro-Inflammatory Effects in THP-1 Macrophages Mediated via the Toll-like Receptor 4 (TLR4) Pathway. Int J Mol Sci. 2022;24(1).

182. Mazur-Bialy AI. Asprosin Enhances Cytokine Production by a Co-Culture of Fully Differentiated Mature Adipocytes and Macrophages Leading to the Exacerbation of the Condition Typical of Obesity-Related Inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(6).

183. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. Mediators Inflamm. 2018;2018:7375294.

184. Zou J, Xu C, Zhao ZW, Yin SH, Wang G. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. J Transl Med. 2022;20(1):337.

185. Wen M-S, Wang C-Y, Yeh J-K, Chen C-C, Tsai M-L, Ho M-Y, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2020 2020/09//; 20(1):[402 p.]. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/32894050

https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12872-020-01680-1

https://doi.org/10.1186/s12872-020-01680-1

https://europepmc.org/articles/PMC7487662

https://europepmc.org/articles/PMC7487662?pdf=render.

186. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae S-C, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2022;18(10):591-602.

187. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(8):1254-63.

188. Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. Medicina (Kaunas). 2023;59(10).

189. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. Int J Mol Sci. 2014;15(12):22279-95.

190. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. BMC rheumatology. 2018;2:1-14.

191. Agca R, Hopman L, Laan KJC, van Halm VP, Peters MJL, Smulders YM, et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. J Rheumatol. 2020;47(3):316-24.

192. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care & Research. 2008;59(12):1690-7.

193. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-9.

194. Li C-H, Zhao X, Xu Y, Zhang F, Li C-T, Zhao S-N, et al. Increased serum asprosin is correlated with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2024;16(1):91.

195. Liang D, Li X, Xiang C, Xu M, Ren Y, Zheng F, et al. The correlation between serum asprosin and type 2 diabetic patients with obesity in the community. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1535668.

196. Yalınbaş EE, Akcılar R. Evaluation of the relationship between neonatal serum asprosin levels and anthropometric measurements in newborns of mothers with and without gestational diabetes mellitus. The Turkish Journal of Pediatrics. 2023;65(5):748-57.

197. Corica D, Aversa T, Currò M, Tropeano A, Pepe G, Alibrandi A, et al. Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. Cytokine. 2021;142:155477.

198. Zhang B, Lu J, Jiang Y, Feng Y. Asprosin contributes to nonalcoholic fatty liver disease through regulating lipid accumulation and inflammatory response via AMPK signaling. Immun Inflamm Dis. 2023;11(8):e947.

199. Ge R, Chen J-L, Zheng F, Yin S-M, Dai M, Wang Y-M, et al. Asprosin promotes vascular inflammation via TLR4-NFκB-mediated NLRP3 inflammasome activation in hypertension. Heliyon. 2024;10(11).

200. KULLE ŞY, SÜLDÜR NTD. Romatoid artritli hastalarda anti CCP antikor düzeyinin klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile ilişkisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı.

201. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2005;1050:295-303.

202. Baran I, Ateş A, Aksaray S, Toyran A, Güvener E. Association of anti-cyclic citrulinated peptide (anti-CCP) antibody with disease activity in advanced rheumatoid arthritis patients and its prognostic value. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009;66(2):35-47.

203. Sipahioglu H, Sen O, Koyuncu S, Kuzugüden S. Serum Asprosin Level as a New Biomarker in Differentiating Familial Mediterranean Fever Attacks. Cureus. 2023;15(2):e35342.

204. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. The Journal of rheumatology. 2010;37(8):1582-8.

205. Nakano K, Fujita S, Hiramatsu-Asano S, Nagasu A, Tsuji S, Koide Y, et al. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: From SETOUCHI-RA Registry. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(5):1553.

206. Paknikar SS, Crowson CS, Davis JM, Thanarajasingam U. Exploring the role of antinuclear antibody positivity in the diagnosis, treatment, and health outcomes of patients with rheumatoid arthritis. ACR open rheumatology. 2021;3(6):422-6.

207. Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. Ann Nutr Metab. 2019;75(4):205-12.

208. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. International journal of endocrinology. 2019;2019(1):2521096.

209. Shin JH, Kang JI, Jung Y, Choi YM, Park HJ, So JH, et al. Hemoglobin a1c is positively correlated with framingham risk score in older, apparently healthy nondiabetic korean adults. Endocrinol Metab (Seoul). 2013;28(2):103-9.

210. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006;8(6):R186.

211. Drosos AA, Venetsanopoulou AA, Pelechas E, Voulgari PV. Exploring cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. European Journal of Internal Medicine. 2024;128:1-9.

212. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. Rheumatology. 2014;53(12):2143-54.

213. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes. 1992;41(2):202-8.

EKLER

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İSTENECEK LABORATUAR TESTLERİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Romatoid Artrit Hastalarında Serum Asprosin Düzeyi ile Hastalık aktivitesi ve Kardiyovasküler Hastalık risk Düzeyi arasındaki ilişki: Randomize-Kontrollü Çalışma

Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç.Dr.Ayhan Kul

Diğer Araştırıcıların Adı: 1- Araş Gör. Dr. Nasim ParvinKarami

"Romatoid Artrit Hastalarında Serum Asprosin Düzeyi ile Hastalık aktivitesi ve Kardiyovasküler Hastalık risk Düzeyi arasındaki ilişki: Randomize-Kontrollü Çalışma" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Romatoid Artrit(iltihaplı romatizma) hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında,Doç.Dr.Ayhan Kul sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Romatoid Artrit küçük eklemleri tutan iltihaplı bir hastalıktır ve halk arasında iltihaplı romatizma ismiyle de biliniyor.Bu hastalık eklem tutulumunun yanı sıra diğer organların üzerinde yan etkisi olabilmekte.Örneğin kardiyovaskuler hastalıkların R.A tanılı hastalarda artiş göstermektedir.
- Çalışmamızın amacı romatoid artritli hastalarda kan tahlili istenerek kardiyovaskuler hastalık riskinin değerlendirilmesidir.
- Sizden romatoloji polikliniğe kontrole geldiğinizde çalışma için bir kez kanlarınız istenecektir.
- Çalışmamıza toplamda 90 gönüllü alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğinize dair onay verdikten sonra sizin gibi 60 hasta uzman doktor tarafından muayene edilecek ve tansiyon ölçümü yapılacaktır .Kan şekeri ve kolestrolunuz kan

- tahlili istenerek bakılacaktır .Sağlık durumunuzu belirleyecek birkaç soruluk anket yapılacaktır.(örn:sigara kullanıp kullanmadığınız vesayire)

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Bu çalışmanın sizde oluşturacak herhangi bir komplikasyon ve riski olmayacaktır.Normalde romatoloji polikliniğine her kontrole geldiğinizde olduğu gibi sizden kan tahlilleri alınacak ve sağlık durumunuzu sorgulayacak bir kaç soru sorulacak . Bu işlem size herhangi bir rahatsızlık vermeyecektir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağınız bu çalışma ile;Romatoid Artrit hastalığınızın sizde herhangi bir kardiyovaskuler hastalığına (kalp tutulumuna) neden olup olmadığı araştırılacaktır.İltihaplı romatizmalı hastalarda serum asprosin değerinin kalp tutulumuyla birlikteliği doğrultusunda bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ayhan KUL

GÖREVİ : Doç.Doctor

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Dr. Ayhan Kul tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç.Dr. Ayhan Kul'u, …… numaralı telefondan ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:	Adres:	Tel:	İmza:	Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:	Adres:	Tel:	İmza:	Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:Doç. Dr.Ayhan Kul

Adres: Atatürk Ünv. Tıp Fak.FTR AD.

Tel: İmza: Tarih:…/….

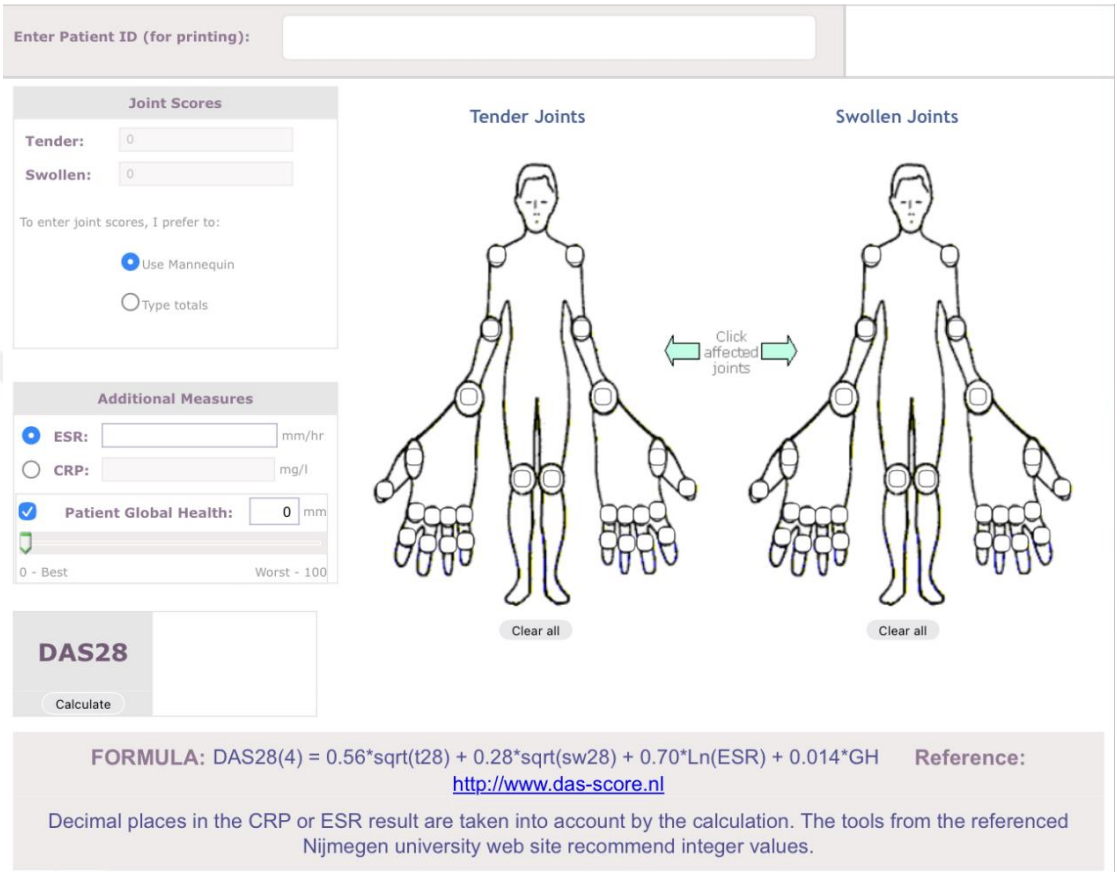
EK-2. HASTA DEĞERLENDIRME FORMU

RA ÇALIŞMA	HASTA SONUÇLARI
Ad Soyad:	
Telefon:	
Anket no:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Sigara(paket/yıl):	
4) Hastalığın ilk başlangıç yaşı:	
5) Teşhis konulma yaşı:	
6) Hastalığın süresi (ay/yıl üzerinden):	
7)Ek Hastalıkları ve kullandığı ilaçlar:	
1) DM (……)	
2) HT (……)	
3) KVH (……..…)	
4) DİĞER :…	
8) Tedavisi için halen kullandığı ilaçlar ve dozları?	
METOTREKSAT	
STEROID	
HIDROKSIKLOROKIN/SSZ	
LEFLUNAMID	
BIYOLOJIK	
ANTI-TNF-alfa	
9) ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM(CM)	
BOY(Cm)	
KİLO(Kg)	
10) TANSYON ÖLÇÜMÜ:	
SİSTOLİK :	
DİASTOLİK:	
11) LABRATUVAR TETKİKLERİ:	
TOTAL KOLESTROL:	
HDL:	
Açlık kan şekeri:	
HBA1C:	
12)TANI SKORLAMASI PUANI:	
DAS 28	
CDAI	
SDAI	
WBC:	

Nötrofil	
Lenfosit:	
Monosit:	
Trombosit:	
CRP:	
ESH(SEDIM):	
R.F(romatoid faktor);	
Anti-CCP;	
ANA;	

EK-3. DAS – 28

Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritits -28



EK-4. SDAI

RA Basit Hastalık Aktivite İndeksi

Rheumatoid Arthritis Simple Disease Activity Index (SDAI)

Hassas eklem sayısı: ____ **Şiş eklem sayısı:** ____ **CRP (mg/dl):** ____

PG: Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi; Hasta Global

Artritinizin sizi etkilediği tüm yolları göz önünde bulundurarak, aşağıdaki ölçekte ne kadar iyi durumda olduğunuzu değerlendirin:

❑0 ❑1 ❑2 ❑3 ❑4 ❑5 ❑6 ❑7 ❑8 ❑9 ❑10

❑0,5 ❑1,5 ❑2,5 ❑3,5 ❑4,5 ❑5,5 ❑6,5 ❑7,5 ❑8,5 ❑9,5

EG: Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi; Hekim Global

❑0 ❑1 ❑2 ❑3 ❑4 ❑5 ❑6 ❑7 ❑8 ❑9 ❑10

❑0,5 ❑1,5 ❑2,5 ❑3,5 ❑4,5 ❑5,5 ❑6,5 ❑7,5 ❑8,5 ❑9,5

Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Arthritis Research & Therapy. 2005;7(4):R796-R806. doi:10.1186/ar1740.

Singh H, et al. Arthritis. vol. 2011, Article ID 146396, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/146396.

www.ftronline.com

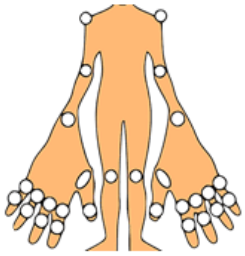
Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2023

EK-5. CDAI

RA Klinik Hastalık Aktivite İndeksi

Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____



Hassas eklem sayısı : ____

Şiş eklem sayısı : ____

PG: Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi; Hasta Global

Artritinizin sizi etkilediği tüm yolları göz önünde bulundurarak, aşağıdaki ölçekte ne kadar iyi durumda olduğunuzu değerlendirin:

❑0 ❑1 ❑2 ❑3 ❑4 ❑5 ❑6 ❑7 ❑8 ❑9 ❑10

❑0,5 ❑1,5 ❑2,5 ❑3,5 ❑4,5 ❑5,5 ❑6,5 ❑7,5 ❑8,5 ❑9,5

EG: Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi; Hekim Global

❑0 ❑1 ❑2 ❑3 ❑4 ❑5 ❑6 ❑7 ❑8 ❑9 ❑10

❑0,5 ❑1,5 ❑2,5 ❑3,5 ❑4,5 ❑5,5 ❑6,5 ❑7,5 ❑8,5 ❑9,5

Smolen JS, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice Rheumatology (2003) 42 (2): 244-257 doi:10.1093/rheumatology/keg072.

Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care.

EK-6. FROMİNGHAM SKORU

Hesaplamada Kullanılan Değişkenler:

• Yaş
• Cinsiyet
• Total kolesterol
• HDL kolesterol
• Sistolik kan basıncı
• Antihipertansif tedavi kullanımı (Evet/Hayır)
• Sigara kullanımı
• Diyabet varlığı

Sonuç Değerlendirmesi (10 yıllık risk):

• %10'dan düşük: Düşük risk
• %10–20 arası: Orta risk
• %20'den yüksek: Yüksek risk

Bu çalışma kapsamında, katılımcıların kardiyovasküler risk düzeyi European Society of Cardiology uygulaması kullanılarak hesaplanmış ve veri analizinde kullanılmış